

**Untersuchung zum Zusammenhang
von Entzündungsparametern, RF-/anti-CCP-Spiegeln
und radiologischer Progression
bei Rheumatoider Arthritis**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae

(Dr. med.)

**Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Anja Reichert

geboren am 25.10.1982 in Dresden

Gutachter

1. Prof. Dr. G. Heine, Jena
2. PD Dr. R. Fuhrmann, Eisenberg
3. PD Dr. J.-P. Heyne, Weimar

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.03.2010

Gliederung

<u>1. Einleitung</u>	4
<u>2. Fragestellung</u>	6
<u>3. Grundlagen der Rheumatoiden Arthritis</u>	8
<u>3.1. Epidemiologie</u>	8
<u>3.2. Diagnosestellung</u>	8
<u>3.3. Pathogenese</u>	9
3.3.1. B-Zellen und T-Zellen	10
3.3.2. RF	10
3.3.3. Weitere Autoantikörper	11
3.3.4. Anti-CCP-Ak	12
3.3.5. Genetische Disposition	12
<u>3.4. Laborparameter</u>	13
3.4.1. BSG und CrP	13
3.4.2. RF und anti-CCP-Ak	14
<u>3.5. Bildgebung</u>	15
<u>3.6. Therapie</u>	18
<u>4. Methoden</u>	20
<u>4.1. Studiendesign</u>	20
4.1.1. Beobachtungszeitraum	20
4.1.2. Auswahl der Stichprobe	21
<u>4.2. Auswertung der Patientenakten</u>	21
4.2.1. BSG und CrP	22
4.2.2. RF und anti-CCP-Ak	22
4.2.3. Medikation	23
<u>4.3. Messung der Laborparameter</u>	24
4.3.1. BSG-Messung	24
4.3.2. CrP-Messung	24
4.3.3. RF-Messung	25
4.3.4. anti-CCP-Messung	25
<u>4.4. Beurteilung der Röntgenbilder</u>	26

4.5. Statistische Auswertung	29
4.6. Zusammenfassung der Variablen	30
5. Ergebnisse	31
5.1. Deskriptive Statistik	31
5.2. Gruppenvergleiche	35
5.2.1. Unterscheidung nach Geschlecht	36
5.2.2. Unterscheidung nach RF-Status	37
5.2.3. Unterscheidung nach anti-CCP-Status	38
5.2.4. Unterscheidung nach RF- und anti-CCP-Status	39
5.3. Korrelationen	42
5.3.1. BSG, CrP, RF, anti-CCP-Ak und Alter	42
5.3.2. BSG, CrP, jLS und Alter	44
5.3.3. RF, anti-CCP-Ak und jLS	46
5.4. Zusammenfassung der Ergebnisse	48
6. Diskussion	51
6.1. Repräsentativität der Stichprobe	51
6.2. Diskussion der Methoden	53
6.2.1. Laborparameter	53
6.2.2. Klinische Scores	55
6.2.3. Bildgebung	55
6.3. Einfluss der Medikation	57
6.3.1. Laborparameter	57
6.3.2. Bildgebung	58
6.4. Zusammenhänge zwischen RF, anti-CCP-Ak und BSG, CrP	60
6.4.1. RF und BSG, CrP	60
6.4.2. anti-CCP-Ak und BSG, CrP	62
6.5. Zusammenhänge mit der radiologischen Progression	64
6.5.1. Radiologische Progression und BSG, CrP	64
6.5.2. Radiologische Progression und RF, anti-CCP-Ak	67

<u>7. Schlussfolgerung</u>	72
<u>8. Zusammenfassung</u>	74
<u>9. Literatur</u>	77
<u>10. Anhang</u>	88
<u>10.1. Abkürzungsverzeichnis</u>	88
<u>10.2. Datenerhebungsbogen</u>	89
<u>10.3. Lebenslauf</u>	93
<u>10.4. Danksagung</u>	93
<u>10.5. Ehrenwörtliche Erklärung</u>	93

1. Einleitung

„Morgens wollen die Hände noch nicht so recht gehorchen. Dick sind sie geworden, die Gelenke an den Fingern und sie tun weh.“, berichtet eine Patientin. Schleichend kündigt sie sich an: Die Rheumatoide Arthritis (RA), eine Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung des Synovialgewebes, Schädigung des Gelenkknorpels und Erosion der gelenknahen Knochenanteile gekennzeichnet ist. Schwere, irreversible Gelenkdestruktionen mit erheblichen funktionellen Einschränkungen können entstehen. Das Risiko, durch diese Erkrankung bereits in den ersten Jahren einen Verlust von sozialer und finanzieller Eigenständigkeit zu erleiden, wächst mit jedem Monat, der nach Auftreten der ersten Beschwerden ohne effiziente Therapie vergeht (Puolakka et al. 2005). Bis in die 90er Jahre hinein waren die therapeutischen Möglichkeiten relativ begrenzt und der Verlauf der Erkrankung oft schwer zu beeinflussen. Mit der zunehmenden Erforschung der Pathogenese der RA wachsen die Möglichkeiten, die Entwicklung der Erkrankung gezielter aufzuhalten. Die Gruppe der biologischen krankheitsmodulierenden Medikamente erweiterte das therapeutische Spektrum. Mit ihnen ist die Chance, effektiv in das Fortschreiten der RA einzugreifen, größer geworden. Jedoch sollen Patienten, bei denen die RA milder verläuft, nicht durch eine unangemessen intensive Behandlung mit einem unnötig hohen Risiko für Nebenwirkungen gefährdet werden. Die neuen, hocheffektiven aber auch preisintensiven Therapien sollen gezielt bei den Patienten mit progressiveren Verläufen zum Einsatz kommen.

Um eine frühestmögliche, wirkungsvolle Intervention gewährleisten zu können, muss die RA zum einen bereits in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Die Differenzierung von anderen Erkrankungen wird durch die Bestimmung der relativ spezifischen Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (anti-CCP-Ak), zusammen mit dem Nachweis der Rheumafaktoren (RF), die unspezifischer für die RA sind, unterstützt.

Zum anderen müssen schwere Verlaufsformen, die sich mit einer ausgeprägteren Symptomatik, stärkeren Schmerzen und erheblicheren funktionellen Schäden äußern können, rechtzeitig erkannt werden.

Um festzustellen, wann es zu einer Verschlechterung des Verlaufs kommt und die Therapie intensiviert werden muss, sind präzise anamnestische Erhebungen (das Erfragen der Beschwerden und Funktionsdefizite der Patienten) und die subtile klinische Untersuchung auf druckschmerzhaft und geschwollene Gelenke von entscheidender Bedeutung. Des Weiteren werden Laboruntersuchungen zur Abschätzung des Erkrankungsverlaufs genutzt. Ein Anstieg der Entzündungsparameter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CrP) deutet auf eine gesteigerte Erkrankungsaktivität hin. Auf ein erhöhtes erosives Potential kann darüber hinaus das Vorliegen des RF und der anti-CCP-Ak hinweisen. Die radiologische Beurteilung der Gelenke gibt schließlich ein Bild von dem Ausmaß der Gelenkdestruktion. Neben den konventionellen Röntgenaufnahmen ergänzen die Sonographie mit Power-Doppler, die MRT mit Gadolinium-Applikation sowie die digitale Gelenkspaltmessung die Bildgebung, wobei die verschiedenen Methoden differente Aspekte der entzündlichen Aktivität und der stattgehabten Zerstörungsprozesse beschreiben.

Die Bandbreite der inflammatorischen Aktivität und des gelenkzerstörenden Potentials der RA ist individuell sehr unterschiedlich und ihr Verlauf variabel.

2. Fragestellung

Diese Arbeit geht der Fragestellung nach, welche in der täglichen Praxis messbaren Faktoren mit der radiologisch sichtbaren Progression der Gelenkzerstörung im Verlauf der ersten fünf Jahre einer RA zusammenhängen. Hierzu wird der Einfluss der entzündlichen Aktivität, des Vorkommens und der Konzentration des RF sowie der anti-CCP-Ak, des Alters und des Geschlechts auf das Ausmaß der Gelenkdestruktion betrachtet. In diese Untersuchung wurden retrospektiv die Krankheitsverläufe von Patienten mit neu aufgetretener RA in den ersten 5 Jahren eingeschlossen. Die Beurteilung der radiologischen Progression erfolgte durch die Erhebung der Änderung des Larsen-Scores in Hand- und Fuß-Röntgenbildserien, die im Mittel 5 Jahre nach dem Einsetzen der Beschwerden angefertigt worden sind. Diese Ergebnisse wurden den im Verlauf dieser Zeit dokumentierten BSG- und CrP-Werten, den Spiegeln des RF und der anti-CCP-Ak sowie der verordneten Medikation gegenübergestellt.

Dem Nachweis des RF und der anti-CCP-Ak wird bei der Differenzierung der RA von anderen Entitäten, aber auch als Pathogenesefaktor der RA eine hohe Bedeutung beigemessen. Deshalb soll deren quantitativer Nachweis in Beziehung zur radiologischen Progredienz besonders beachtet werden. Unabhängig vom RF- bzw. anti-CCP-Nachweis soll der Bedeutung der systemischen Entzündungsaktivität auf die radiologische Progredienz nachgegangen werden.

Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Ist das Vorliegen und die erhöhte Serumkonzentration des RF beziehungsweise der anti-CCP-Ak mit einer ausgeprägteren inflammatorischen Aktivität der RA verbunden?

Beeinflussen das Alter, das Geschlecht und die Basistherapie die Höhe der Entzündungsparameter und die Höhe des RF- beziehungsweise des anti-CCP-Spiegels?

Haben Patienten, die unter schwerer, rasch progredienter Gelenkdestruktion leiden, eine beschleunigte BSG und erhöhte CrP-Spiegel?

Geht ein positiver RF- beziehungsweise anti-CCP-Status und speziell ein hoher RF-Spiegel beziehungsweise ein hoher anti-CCP-Spiegel mit einer stärkeren radiologischen Progression einher?

Unterscheiden sich die Lokalisationen der Gelenkdestruktion im Zusammenhang mit dem Vorhandensein von RF oder anti-CCP-Ak?

3. Grundlagen der Rheumatoiden Arthritis

3.1. Epidemiologie

Unter den chronischen Arthritiden ist die RA die häufigste Erkrankung. Die Prävalenz liegt weltweit zwischen 0,5-1%. Frauen sind dabei mindestens doppelt so häufig wie Männer betroffen. Angaben über die Inzidenz bei Frauen liegen zwischen 34-83/100 000 pro Jahr. Der Altersgipfel der Neuerkrankungsrate liegt bei Frauen zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern zwischen 65-75 Jahren (Symmons 2002).

3.2. Diagnosestellung

Beschwerden, die von RA-Patienten häufig beschrieben werden, sind Schmerzen, Schwellung und morgendliche Steifheit der Hand-, Fingergrund- und -mittelgelenke. Bei der körperlichen Untersuchung findet man oft einen Querdruckschmerz der Finger- und Zehengrundgelenke, das sogenannte Gänsslen-Zeichen, und man palpiert eine prallelastische Weichteilschwellung der betroffenen Gelenke. Meistens ist das Befallsmuster beidseitig, symmetrisch und polytop (mindestens 3 erkrankte Gelenke).

Beschwerden in großen Gelenken sind in der Frühphase der Erkrankung eher selten. Die RA kann sich aber auch atypisch mit primärem Befall großer Gelenke, des Schultergürtels oder dauerhafter Mono- und Oligoarthritis äußern.

Um früh eine wirksame Therapie einsetzen zu können, ist eine rasche Diagnosestellung unerlässlich. An erster Stelle stehen dabei die Anamneseerhebung und die körperliche Untersuchung. Das American College of Rheumatology legte 1987 folgende Diagnosekriterien fest (Arnett et al. 1988) (Tab. 1).

1.	Morgensteifigkeit der Gelenke von mindestens 1 h Dauer
2.	Arthritis von 3 oder mehr Gelenkbereichen: Weichteilschwellung oder Erguss gleichzeitig an mindestens 3 Gelenkbereichen
3.	Arthritis der Hand- und Fingergelenke: Schmerzen + Schwellung von Handwurzelgelenken, proximalen Interphalangealgelenken oder Metakarpophalangealgelenken
4.	Symmetrische Arthritis: Gleichzeitiger Befall desselben Gelenkbereiches beider Körperhälften
5.	Rheumaknoten: Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen oder Extensorflächen oder im juxtaartikulären Bereich
6.	Nachweis von Rheumafaktoren im Serum
7.	Typische Röntgenveränderungen der Hände: Gelenknahe Osteoporose und/oder Erosionen (osteoarthrotische Veränderungen allein sind nicht ausreichend)
Ein Patient hat eine Rheumatoide Arthritis, wenn er 4 von 7 Kriterien erfüllt. Die Kriterien 1-4 müssen für mindestens 6 Wochen vorliegen.	

Tab. 1: Diagnostische Kriterien des American College of Rheumatology von 1987 (Arnett et al. 1988)

Leidet ein Patient an vier dieser genannten Symptome, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine RA vor. Die Morgensteifigkeit und die schmerzhaft Gelenkschwellung sollten länger als 6 Wochen bestehen. Frühe Formen der RA mit gering ausgeprägter, unspezifischer Symptomatik können mit diesen Kriterien jedoch schwer erfasst werden.

3.3. Pathogenese

Viele der Vorgänge, die sich abspielen bevor sich eine klinisch erkennbare RA entwickelt, werden noch nicht völlig verstanden.

Man geht heute davon aus, dass der klinisch manifesten RA eine Phase der asymptomatischen Synovitis vorausgeht. Diese frühe Synovitis ist gekennzeichnet durch die Einwanderung von Makrophagen in das Synovialgewebe (Kraan et al. 1998). Das Ausmaß der Makrophageninfiltration scheint ein Indikator für das erosive Potential der Synovitis zu sein (Mulherin et al. 1996). Es wird vermutet, dass bei der frühen Synovitis das Milieu im Synovialgewebe so verändert ist, dass Monozyten sich vermehrt in Osteoklasten umwandeln, die eine entscheidende Rolle bei der

Knochenerosion spielen (Redlich et al. 2002, Gravallesse et al. 1998). Unabhängig von den Aktivität der Osteoklasten tragen auch synoviale Fibroblasten zur Knorpel- und Knochendestruktion bei (Pap et al. 2003).

3.3.1. B-Zellen und T-Zellen

Die Lymphozyten stellen einen zentralen Faktor bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der chronischen Gelenkentzündung dar. Das Eingreifen in das Zusammenspiel der B- und T-Zellen ist ein Ziel moderner therapeutischer Ansätze. In der Synovialmembran befallener Gelenke können Lymphfollikel, wie man sie eigentlich in sekundär lymphatischen Organen findet, nachgewiesen werden (Takemura et al. 2001). Diese ektopen Lymphfollikel bestehen aus einem Ringwall aus T-Zellen und einer zentralen Ansammlung von B-Zellen, ähnlich einem Keimzentrum. Aktivierte B-Zellen wandern in diese Keimzentren der ektopen Lymphfollikel der Synovialmembran und reifen dort zu Gedächtniszellen oder in IgG-produzierende Plasmazellen. Hauptaufgabe der B-Zellen ist es, Antigene zu prozessieren, um sie mit dem MHCII-Rezeptor den T-Zellen zu präsentieren und in Form von Plasmazellen Antikörper zu produzieren. Zur Aktivierung der T-Zellen ist neben der Antigenpräsentation ein kostimulatorisches Signal erforderlich. Dafür exprimieren die B-Zellen CD-80/86, welches an den CD-28-Rezeptor der T-Zellen bindet (Vincenti 2008). Aktivierte T-Zellen produzieren IL-2, wodurch T-Helferzellen aktiviert werden, welche wiederum B-Zellen aktivieren. Die T-Helferzellen stimulieren durch IL-17 Makrophagen, die ihrerseits durch IL-1, IL-6 und TNF- α aktivierend auf Osteoklasten und synoviale Fibroblasten wirken (Smolen et al. 2007). Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass B-Zellen auf zwei Wegen zur Entwicklung der RA beizutragen. Zum einen durch die Prägung autoreaktiver T-Zellen, zum anderen durch die Produktion von Autoantikörpern (Nandakumar et al. 2004).

3.3.2. RF

Einer der bekanntesten Antikörper, die im Serum von RA-Patienten gefunden werden, ist der RF. In den Keimzentren der ektopen synovialen Lymphfollikel bilden

sich durch Klassenwechsel und somatische Hypermutation IgG-RF-exprimierende B-Zellen heraus (Williams et al. 1999). Diese entwickeln sich schließlich zu Plasmazellen, die in die Synovialflüssigkeit auswandern und den RF produzieren (Van Esch et al. 2003). RF sind polyklonale Antikörper, die sich gegen das Fc-Fragment von Immunglobulinen der G-Klasse richten. Sie kommen auch bei gesunden, nicht an einer Autoimmunerkrankung leidenden Menschen vor. Sie sind Teil der normalen Immunantwort z.B. bei EBV-Infektionen (Slaughter et al. 1978). Die RF liegen bei der gesunden Immunantwort überwiegend in der M-Klasse vor. Dadurch können sie mit den fremden Antigenen große Immunkomplexe bilden, die dann besser phagozytiert werden können. Beim Gesunden muss also eine Toleranz der RF gegen eigene Antigene vorliegen. Es wird vermutet, dass die Verhinderung des Klassenwechsels, von IgM-RF-positiven B-Zellen zu IgG- oder IgA-RF-positiven B-Zellen, die durch somatische Hypermutation hochaffine RF produzieren können, diese Toleranz bewirken könnte (Soulas et al. 2002). Die RF der normalen Immunreaktion unterscheiden sich in ihrer Affinität von den RF, die bei RA-Patienten gefunden wurden. Die RF der physiologischen Immunreaktion sind multireaktiv und niederaffin. Im Serum und der Synovialflüssigkeit von Rheumapatienten konnten hingegen auch monoreaktive, hochaffine RF nachgewiesen werden (Burastero et al. 1988). Die Affinität der RF nimmt im Verlauf der Erkrankung zu (Saraux et al. 1997). Die durch die hochaffinen RF gebildeten Immunkomplexe aktivieren das Komplementsystem (Tanimoto et al. 1975), das den Entzündungsprozess vorantreibt (Okroj et al. 2007). Außerdem bewirken sie eine effizientere Interaktion zwischen den RF-positiven B-Zellen und den T-Zellen (Roosnek und Lanzavecchia 1991).

3.3.3. Weitere Autoantikörper

In den Seren von Patienten, die an RA erkrankt sind, konnte eine Vielzahl von weiteren Antikörpern nachgewiesen werden: Antikörper gegen den sogenannten perinukleären Faktor (APF) (Nienhuis und Mandema 1964), gegen Keratin (AKA) (Young et al. 1979) und gegen Sa (Anti-Sa) (Despres et al. 1994). 1995 konnten Sebbag et al. nachweisen, dass APF und AKA die gleichen Epitope an Profilaggrin-beziehungsweise Filaggrin-Molekülen erkennen (Sebbag et al. 1995). Diesen Antikörpern ist gemeinsam, dass sie gegen Antigene mit citrullinierten Epitopen gerichtet sind (Vossenaar et al. 2003). Sie werden daher zur Familie der Antikörper

gegen citrullinierte Peptide (ACPA) zusammengefasst (Tab. 2). Da die derzeit etablierteste Nachweismethode für die ACPA der anti-CCP2-Assay ist, wird im Folgenden nur der Begriff anti-CCP-Ak verwendet. Desweiteren hat man eine Reihe unspezifischer Antikörper nachweisen können, zu denen neben dem RF, Antikörper gegen Typ II-Kollagen (Steffen und Timpl 1963) und gegen Ra-33 (Skriner et al. 1997) zählen.

Antikörper der ACPA-Familie:	Antigen:	Nachweis:
APF, AKA	Citrulliniertes (Pro-)Filaggrin	anti-CCP2-Assay
Anti-SA=anti-MCV	Citrulliniertes Vimentin	anti-MCV-Assay

Tab. 2: Übersicht über die Familie der ACPA

3.3.4. Anti-CCP-Ak

Die Citrullinierung ist eine posttranslationale Modifikation des Arginins. Es erfolgt eine enzymatische Desaminierung des Arginins durch Peptidylarginindesaminase (PAD). Physiologisch läuft dieser Prozess im Rahmen der Apoptose, Entzündung und Keratinisierung ab (van Venrooij und Pruijn 2000). Es konnte nachgewiesen werden, dass in der entzündlich veränderten Synovia von RA-Patienten mehr citrullinierte Peptide vorkommen als in nicht-entzündetem Synovialgewebe (Chang et al. 2005). Chang et al. zeigten auch, dass bei RA synoviale T- und B-Zellen verschiedene Isoformen der PAD synthetisieren. In der Synovialflüssigkeit von RA-Patienten produzieren Plasmazellen IgM-Antikörper gegen diese citrullinierten Peptide (Reparon-Schuijt et al. 2001). Es kommt zur Bildung von Immunkomplexen, die die Aktivierung von Monozyten und Granulozyten triggern (Kuhn et al. 2006).

3.3.5. Genetische Disposition

Das Vorhandensein der citrullinierten Peptide selbst ist nicht spezifisch für die RA, sondern kommt auch bei anderen Arthritiden vor (Vossenaar et al. 2004). Ob jedoch eine Autoimmunreaktion gegen diese auftritt oder nicht, hängt davon ab, ob anti-CCP-Ak gebildet werden oder nicht. Ein Risikofaktor für die Produktion der

anti-CCP-Ak ist das Vorhandensein bestimmter HLA-DRB1 Allele, den sogenannten „shared epitopes“ (SE) (van der Helm-van Mil et al. 2006). HLA-DRB1 SE-Allele sind nicht spezifisch für die RA im Allgemeinen, aber für die Untergruppe der anti-CCP-positiven RA-Patienten, die häufig schwerere Verläufe haben (Schellekens et al. 2000).

3.4. Laborparameter

Neben der Anamnese und dem Untersuchungsbefund werden zur weiteren Diagnosesicherung Laboruntersuchungen hinzugezogen. Die BSG und das CrP geben Auskunft über das Ausmaß der entzündlichen Reaktion, sind aber unspezifisch. Spezifischere Messungen, wie die Bestimmung des RF und der anti-CCP-Ak, helfen die differentialdiagnostischen Überlegungen voranzubringen.

3.4.1. BSG und CrP

Im Rahmen einer Entzündungsreaktion stimulieren proinflammatorische Zytokine, Chemokine und Glukokortikoid-Hormone die Hepatozyten zur Produktion einer breiten Palette an Akute-Phase-Proteinen (Gambino 1997, Baumann et al. 1991). Die dadurch veränderte Zusammensetzung der Plasmaproteine im Blut kann durch die Bestimmung der BSG erfasst werden. Erhöht sich die hydrophile Proteinfraction, kommt es in-vitro zu einer verstärkten Aggregation der Erythrozyten. Je größer diese Aggregate werden, desto schneller sinken sie im Plasma ab (Hutchinson und Eastham 1977). Die hydrophile Proteinfraction besteht zu einem großen Teil aus Fibrinogen, einem Protein der Akute-Phase-Reaktion (Shearn et al. 1963, Scherer et al. 1975, Crockson und Crockson 1974). Während der Akute-Phase-Antwort verringert sich die Synthese von Albumin, welches die Eigenschaft hat, die Erythrozytenaggregation zu hemmen. Dadurch wird die BSG ebenfalls beschleunigt. Das Phänomen des forcierten Absinkens roter Blutkörperchen im Plasma wurde erstmals 1921 von Westergren beschrieben. Er entwickelte eine Messmethode, deren Prinzip bis heute angewendet wird (Westergren 1921). Damit wurden unter anderem Patienten mit Arthritiden untersucht. Stainsby zeigte 1933 mit seiner Arbeit

die Bedeutung dieser Methode in der Diagnostik und bei der Prognose der RA (Stainsby und Nicholls 1933).

Im Rahmen der Akute-Phase-Antwort wird vermehrt CrP exprimiert. Es ist ein pentameres, aus 206-Aminosäuren bestehendes Polypeptid (Gotschlich 1989). Erstmals wurde es 1930 von Tillet et al. aus den Seren von Patienten, die an Pneumonie erkrankt waren, isoliert (Tillet und Francis 1930). Eine hohe Bindungsaffinität zu einem C-Polysaccharid aus der Zellwand von Pneumokokken verlieh diesem Peptid seinen Namen. Im Rahmen der unspezifischen Abwehr bindet es an die defekte Phospholipidmembran nekrotischer Zellen und an frei gewordene DNA aus lysierten Zellen (Robey et al. 1984). Außerdem konnte gezeigt werden, dass das CrP mit Thrombozyten, Monozyten und Makrophagen interagiert und verschiedenen Lymphozyten-Funktionen moduliert (Robey et al. 1987). Nach einem entzündlichen oder traumatischen Stimulus steigt die Syntheserate in den Hepatozyten rapide an, so dass bereits nach 6 Stunden erhöhte Spiegel nachweisbar sind (Kushner und Feldmann 1978). 48 Stunden nach Beginn der Akuten-Phase-Reaktion ist die Spitze des Anstiegs erreicht (Gewurz et al. 1982, Pepys 1981). Die Halbwertszeit beim Abfall des CrP-Spiegels beträgt ebenfalls 48 Stunden. Das CrP hat sich als guter Surrogatparameter für die entzündliche Aktivität der RA etabliert (Dawes et al. 1986, van Gestel et al. 1999, Smolen et al. 2003, Dessein et al. 2004). Es gibt Hinweise darauf, dass es auch ein guter Prädiktor für das Outcome der Erkrankung sein kann (van Leeuwen et al. 1994, Combe et al. 2001).

Die Messung der BSG zählt, zusammen mit dem CrP-Nachweis, zu den am häufigsten angewendeten Verfahren, um die Aktivität der RA zu evaluieren (Donald und Ward 1998).

3.4.2. RF und anti-CCP-Ak

Die pathogenetische Rolle der RF und der anti-CCP-Ak ist noch nicht vollständig geklärt, doch sie sind gut validierte Marker für die Diagnostik und Prognose der RA, da sie bereits in der Frühphase der Erkrankung nachweisbar sind (Rantapaa-Dahlqvist et al. 2003).

Nachdem gezeigt werden konnte, dass den Epitopen der Antigene, gegen die die APF und AKA gerichtet sind, die Citrullinierung gemeinsam ist (Vossenaar et al. 2003), konnten neue Nachweismethoden für diese Antikörper entwickelt werden. Zunächst unter Verwendung linearer citrullinierter Peptide (Schellekens et al. 1998). Um die Sensitivität zu erhöhen setzte man schließlich zyklische citrullinierte Peptide ein (Schellekens et al. 2000). Mit der 2. Generation der Anti-CCP ELISA konnte eine Spezifität von 98% bei Patienten mit erosiver RA, und 96% bei Patienten mit früher RA erreicht werden (Schellekens et al. 2000). Um die frühe Diagnosestellung zu unterstützen, wird empfohlen, RF und anti-CCP-Ak zusammen zu bestimmen, um sowohl eine gute Spezifität als auch eine gute Sensitivität zu erreichen (van Gaalen et al. 2004a).

3.5. Bildgebung

Neben der Anamnese, dem klinischen Bild des Patienten und den Laborwerten ist die radiologische Progression ein wichtiger Parameter bei der Therapieentscheidung. Ein wichtiges Kriterium für die Einschätzung des Verlaufs der RA ist das radiologisch sichtbare Voranschreiten der Gelenkzerstörung. Die am meisten verbreitete Methode zur Darstellung knöcherner Erosionen ist das konventionelle Röntgenbild in 2 Ebenen insbesondere von den Händen und den Vorfüßen. Die digitale Radiogrammetrie, bei der die gelenknahe Osteoporose und die Gelenkspaltverschmälerung quantitativ, halbautomatisch gemessen werden, erweitert die diagnostischen Möglichkeiten vor allem bei der frühen RA (Böttcher et al. 2005). Daneben kann die Sonographie der Gelenke mit Power-Doppler genutzt werden, um Veränderungen an der Synovia zu erfassen (Naredo et al. 2007). Besonders in frühen Stadien der RA, wenn mit einer konventionellen Röntgenaufnahme keine Erosionen nachgewiesen werden können, kann eine sonographische Untersuchung sinnvoll sein. Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) können auch kleine Gelenkdestruktionen, die im konventionellen Röntgen durch Überlagerungseffekte nicht sichtbar sind, dargestellt werden (McQueen et al. 2001). Da das konventionelle Röntgenverfahren kostengünstig und ohne großen technischen Aufwand interpretierbar ist, gilt es immer noch als die Methode der Wahl (Kellner et al. 2005). Um die Beurteilung der Röntgenbilder vergleichbar zu machen, wurden verschiedene Scores entwickelt. Im

Folgenden sollen die gebräuchlichen Scores kurz erläutert werden, um einen Überblick über die verschiedenen Bewertungsmöglichkeiten der radiologischen Progression bei der RA zu geben. Die Assessments können ihrem Grundprinzip nach in 3 Gruppen eingeteilt werden.

Zum einen gibt es die Scores bei denen nur das am stärksten betroffene Gelenk des Patienten die Zuordnung zu einem Schweregrad bestimmt, zum Beispiel nach Steinbrocker (Tab. 3) (Steinbrocker et al. 1949).

Grad 1	= keine Veränderung, allenfalls gelenknahe Osteoporose
Grad 2	= Erosion, ggf. Osteoporose/Gelenkspaltverschmälerung
Grad 3	= Erosionen + Subluxation/Fehlstellung
Grad 4	= Ankylose

Tab. 3: Einteilung der Gelenkdestruktion nach Steinbrocker 1949

Ähnlich ist das Verfahren nach Kellgren, nur dass hier 5 Schweregrade anhand von Standardreferenzbildern eingeteilt werden (Kellgren 1956). Bei beiden werden nur die Hände untersucht. Das am stärksten beschädigte Gelenk ist jedoch nicht unbedingt repräsentativ für die Gesamterkrankung.

Zum anderen gibt es Scores, bei denen festgelegte Gelenke betrachtet werden. Die Methode nach Sharp trennt die Bewertung der Erosionen und der Gelenkspaltverschmälerung. 17 Gelenke pro Hand, davon 7 im Handwurzelbereich, werden je nach Ausprägung der Erosion in Grad null bis fünf eingeteilt. Noch etwas differenzierter wird die Untersuchung der Gelenkspalte im Bereich der Handwurzel. Insgesamt werden je Hand 18 Gelenkspalte von null bis vier bewertet (Sharp et al. 1971). Genant und Kaye steuerten abgewandelte Definitionen der Grade des Sharp-Scores bei (Genant 1983, Kaye 1991). Erst mit der Modifikation nach Van der Heijde gingen die Füße mit in den Score ein (van der Heijde et al. 1989).

Bei der dritten Gruppe der Bewertungsmethoden werden ebenfalls festgelegte Gelenke beurteilt, aber nicht in verschiedenen Kategorien. Bei dem Ratingen-Score werden sechs Schweregrade unterschieden, je nachdem wie viel Prozent der Gelenkfläche zerstört wurde (Rau et al. 1998). Es zählt nur die knöcherne Destruktion. Die Gelenkspaltverschmälerung, Weichteilschwellung und gelenknahe Osteoporose fallen nicht ins Gewicht. Ein neben dem Sharp-Score häufig angewandtes Verfahren, ist der Larsen-Score. 1977 schlug Larsen vor, insgesamt 32

Gelenke, das Interphalangealgelenk I, die proximalen Interphalangealgelenke II-V, die Metacarpalphalangealgelenke I-V, den Carpus und die Metatarsalphalangealgelenke I-V anhand von Beispielbildern sechs Schweregraden zuzuordnen (Tab. 4) (Larsen et al. 1977).

Grad 0	=	normal	
Grad 1	=	geringe Veränderungen:	Weichteilschwellung, gelenknahe Osteoporose oder geringe Gelenkspaltverschmälerung
Grad 2	=	definitive Veränderungen:	eine oder mehrere kleine Erosionen vorhanden
Grad 3	=	deutliche Veränderungen:	ausgeprägte Erosionen sind vorhanden
Grad 4	=	schwere Veränderungen:	große Erosionen vorhanden, nur Teile der ursprünglichen Gelenkfläche noch erhalten
Grad 5	=	mutilierende Veränderungen:	die ursprüngliche Gelenkfläche ist verschwunden, schwere Deformität möglich

Tab. 4: Einteilung der Gelenkdestruktion nach Larsen 1977

Die Beispiele waren zunächst Standardreferenz-Röntgenbilder, die jedoch später von praktischeren Skizzen abgelöst wurden (Abb. 1) (Larsen und Thoen 1987).

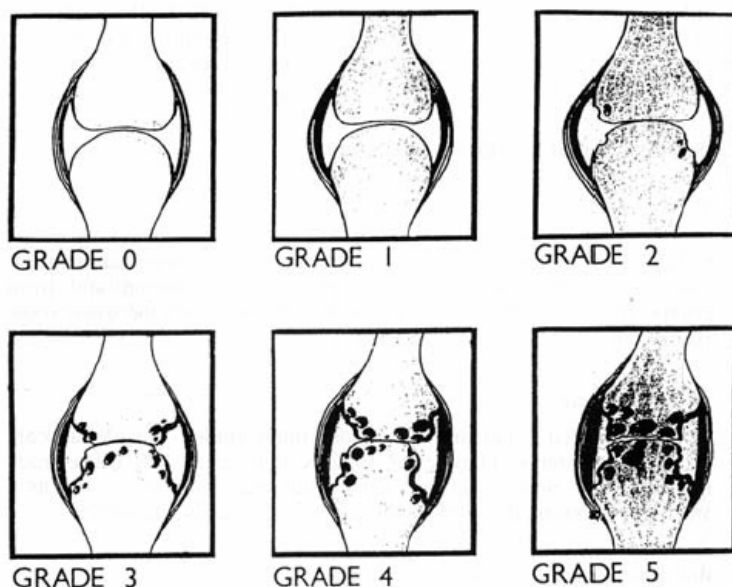


Abb. 1: Skizzen zur Einteilung der Gelenkdestruktion nach Larsen 1977, aus Larsen und Thoen 1987

Die Definition der Schweregrade wurde im Lauf der Zeit von Larsen selbst und anderen Autoren häufig verändert. Für die Beurteilung der Röntgenbilder-Serien in dieser Arbeit wurde die 1995 entwickelte Modifikation des Larsen-Scores ausgewählt. In der anschließenden Beschreibung der Methoden wird dieses Verfahren ausführlich erläutert.

3.6. Therapie

Die Therapie von Patienten, die unter RA leiden, erfordert eine multidisziplinäre Herangehensweise. Neben der Betreuung durch den Hausarzt und den Rheumatologen, sowie Orthopäden/Rheumachirurgen kann auch die Zusammenarbeit mit Physiotherapeuten, Sozialarbeitern und Psychologen die Behandlung unterstützen. Entscheidend für den langfristigen Verlauf der Erkrankung und das Ausmaß der Beeinträchtigung ist der frühe Einsatz einer effizienten medikamentösen Therapie. Deren wichtigster Grundpfeiler ist die Basistherapie mit krankheitsmodulierenden Antirheumatika (disease modifying antirheumatic drugs - DMARDs). Diese Medikamentengruppe besitzt, über symptomatische Effekte hinaus, auch krankheitsmodulierende Eigenschaften, die den Prozess der Gelenkzerstörung verzögern und sogar aufhalten können (Jones et al. 2003). Zu den konventionellen DMARDs zählen unter anderem Antimalariamittel (Hydroxychloroquin), Sulfasalazin und stärkere Immunsuppressiva wie Methotrexat, Leflunomid, Azathioprin und Ciclosporin A (Tab. 6). Eine gemeinsame Eigenschaft aller konventionellen DMARDs ist der um einige Wochen verzögerte Wirkungsbeginn. Neben den DMARDs kommen in der medikamentösen Therapie Glukokortikoide z.B. Prednisolon, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Analgetika zum Einsatz. Prednisolon besitzt eine ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung. Es wird hochdosiert zur Akuttherapie bei schweren Entzündungsschüben, sowie in niedrigdosierter Form zur Langzeitbehandlung chronischer Prozesse angewendet.

Vor allem Patienten, die nicht ausreichend auf konventionelle DMARDs angesprochen haben, werden mit Biologicals, einer vergleichsweise neueren Medikamentengruppe, behandelt. Biologicals sind rekombinant hergestellte humane Antikörper, die an verschiedenen Punkten in die Signalübertragung der Entzündungsreaktion eingreifen. Der proinflammatorische Tumornekrose-Faktor α

(TNF- α) wird durch Etanercept, Infliximab und Adalimumab blockiert. Anakinra inhibiert den Interleukin-1-Rezeptor. Rituximab ist ein Antikörper, der gegen den CD-20-Rezeptor von B-Zellen gerichtet ist. Die Aktivierung von T-Zellen wird durch Abatacept gehemmt, ein Fusionsprotein, das die Kostimulation der T-Zellen durch antigenpräsentierende Zellen unterbindet. Der gegen den IL-6-Rezeptor gerichtete Antikörper Tocilizumab wurde im Januar 2009 in Europa zur Behandlung der RA zugelassen.

4. Methoden

4.1. Studiendesign

Die langjährige, regelmäßige Betreuung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis in der Rheumatologischen Ambulanz der Friedrich-Schiller-Universität Jena brachte eine große Anzahl gut dokumentierter Krankheitsverläufe hervor. Die Patienten stellen sich im Mittel alle 3-4 Monate vor. Dabei werden, ergänzend zu den hausärztlichen Kontrollen, die notwendigen Laborparameter bestimmt und im Mittel alle 2 Jahren Röntgenaufnahmen von Händen und Vorfüßen veranlasst. Mit einer retrospektiven Längsschnittsstudie wurde diese Datenquelle unter der dargelegten Fragestellung ausgewertet. Für unsere Arbeit wurden folgende Variablen erfasst: die Entzündungsparameter BSG und CrP, die Spiegel von RF und anti-CCP-Ak, das radiologisch sichtbare Ausmaß der Gelenkzerstörung und die medikamentöse Therapie.

4.1.1. Beobachtungszeitraum

Die Zeitspanne, aus der die Daten herangezogen wurden, beginnt mit dem Zeitpunkt des anamnestisch ermittelten Einsetzens der Beschwerden, die schließlich zur Vorstellung in der Rheumasprechstunde geführt haben. Der Beobachtungszeitraum endet mit der Aufnahme einer Röntgenbild-Serie von Händen und Vorfüßen, die etwa 5 Jahre nach Beschwerdebeginn angefertigt wurde. Als Größenordnung für dieses Zeitintervall wurde der Monatserste und Jahr gewählt (Bsp.: 01.05.2006). In den Fällen, in denen die Angaben zum Beschwerdebeginn unkonkret waren, wurde dieser Zeitpunkt geschätzt. Frühjahr wurde mit April, Sommer mit Juli, Herbst mit Oktober und Winter mit Januar gleichgesetzt.

4.1.2. Auswahl der Stichprobe

Als mit der Datenerhebung für diese Arbeit im Juli 2006 begonnen wurde, waren 648 Patienten mit der Diagnose „Rheumatoide Arthritis“ im elektronischen Archiv „EMIL“ der Ambulanz registriert. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen die Diagnose unsicher war und die Overlap-Syndrome hatten. Des Weiteren wurde auf Patienten verzichtet, die sich erst 2 Jahre nach Beschwerdebeginn oder später erstmalig in der Ambulanz vorstellten. Damit die initialen Röntgenbilder in guter Qualität zur Verfügung stehen konnten, beschränkte sich die Auswahl auf Patienten, deren Beschwerden nach 1990 eingesetzt haben. Patienten, die nicht genau angeben konnten, wann die Beschwerden erstmalig auftraten, konnten ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Von den somit ausgewählten Patienten (n=366) wurden alle Termine der im Haus durchgeführten Hand- und Vorfuß-Röntgenaufnahmen ermittelt. Für jeden Patienten wurde eine Röntgenserie, die in etwa 5 Jahre nach dem Einsetzen der Beschwerden angefertigt wurde, ausgewählt. Bei einem Teil der Patienten wurden in diesem Intervall keine Aufnahmen angefertigt, so dass diese nicht einbezogen werden konnten. Von den verbliebenen 149 Patienten wurden alle die ausgeschlossen, deren Patientenakte Lücken in der Dokumentation der Entzündungsparameter und Medikation aufwiesen. In die Auswertung gingen schließlich 97 Patienten ein.

4.2. Auswertung der Patientenakten

In den elektronischen Patientenakten wurden für jeden Ambulanzbesuch Stichpunkte zur Anamnese, die erhobenen Laborwerte, die Medikation und die Anmeldungen für die weiterführende Diagnostik vermerkt. Um diese Informationen aus dem Zeitraum vor der Einführung dieses Systems im Januar 2005 zu erhalten, wurde auf die handschriftlichen, archivierten Patientenakten zurückgegriffen. Für jeden Patienten wurde ein Bogen angelegt, in dem die Daten zusammengetragen wurden (siehe Anhang). Neben dem Namen und dem Geburtsdatum wurden auf dem Deckblatt Zeitpunkt des Beschwerdebeginns, Termin der Erstvorstellung in der Rheumasprechstunde und der Zeitpunkt der ersten Stellung der Diagnose „Rheumatoide Arthritis“ vermerkt. Die folgende Seite diente der Erfassung der

Medikation. Es wurden die gebräuchlichen Analgetika, NSAR, Basistherapeutika und Glukokortikoide aufgelistet. Beginn und Ende der Verordnung konnte in der jeweiligen Zeile vermerkt werden. Die Ergebnisse aller dokumentierten BSG- und CrP-Bestimmungen sowie aller RF- und Anti-CCP-Ak-Messungen wurden mit Datum auf dem nachfolgenden Blatt notiert.

4.2.1. BSG und CrP

Der Verlauf der Entzündungsparameter BSG und CrP wurde bei den ambulanten Vorstellungen erfasst. Im Durchschnitt lagen für einen Patienten pro Jahr 6 BSG- und CrP-Werte vor. Für jeden Patienten wurde davon das arithmetische Mittel gebildet, so dass es einen durchschnittlichen BSG- und einen durchschnittlichen CrP-Wert pro Patient gibt, der einen Eindruck davon vermittelt, auf welchem Niveau sich die Entzündungsparameter im Beobachtungszeitraum bewegten.

4.2.2. RF und anti-CCP

Der Rheumafaktor wurde meistens bereits bei der ersten Vorstellung in der Ambulanz gemessen und anschließend in größeren Abständen kontrolliert. Zur Auswertung wurde der Wert herangezogen, der zusammen mit der anti-CCP-Messung erhoben wurde. Zum einen wurde der RF- und anti-CCP-Status, ungeachtet der Höhe des Spiegels, benutzt, um die untersuchten Patienten in Gruppen einzuteilen (Tab 5). Zum anderen wurde die Höhe der Spiegel als eigenständige Variable in die Auswertung einbezogen.

Einteilung nach RF-Status	RF-positiv
	RF-negativ
Einteilung nach anti-CCP-Status	Anti-CCP-positiv
	Anti-CCP-negativ
Einteilung nach RF- und anti-CCP-Status	Gruppe A = RF-positiv, Anti-CCP-positiv
	Gruppe B = RF-negativ, Anti-CCP-positiv
	Gruppe C = RF-negativ, Anti-CCP-negativ

Tab. 5: Gruppeneinteilung der Patienten nach dem RF- und anti-CCP-Status

Die Konstellation RF-positiv und anti-CCP-negativ lag bei keinem der 97 Patienten vor.

4.2.3. Medikation

Der Verlauf der medikamentösen Therapie wurde erfasst, indem die Verordnungsdauer und Dosierung jedes Medikaments vermerkt wurde. Aus Gründen der Praktikabilität erfolgte eine Zusammenfassung der verschiedenen DMARDs und Biologicals in 4 Basistherapie-Gruppen 0 bis III (Tab. 6).

Gruppe 0	=	keine Basistherapie	
Gruppe I	=	„moderatere“ Basistherapeutika:	Chloroquin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Goldsalze
Gruppe II	=	„stärkere Immunsuppressiva“:	Methotrexat, Leflunomid, Azathioprin, Cyclosporin A
Gruppe III	=	Biologicals:	Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Anakinra

Tab. 6: Einteilung der Basistherapie-Gruppen

Die Prednisolontherapie erfolgte zum Teil in höher dosierten Stößen, zum Teil als niedrigdosierte Daueranwendung. Um die Intensität der Prednisolonanwendung widerzuspiegeln, wurde der Mittelwert der verabreichten Tagesdosen berechnet.

4.3. Messung der Laborparameter

Die Bestimmung der BSG, des CrP, des RF und der anti-CCP-Ak erfolgte am Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der FSU Jena.

4.3.1. BSG-Messung

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit wurde mit der ICSH-standardisierten Methode nach Westergren bestimmt (ICSH 1993, Westergren 1921). Bei diesem Test wird EDTA antikoagulierte Vollblut in senkrecht aufgestellte, 250 mm lange Plastikröhrchen mit einem Innendurchmesser von 2,55 mm gegeben. Nach einer Stunde wird der Abstand zwischen der Füllhöhe und dem abgesunkenen Niveau der roten Blutkörperchen gemessen. Die Ergebnisse werden in mm/h angegeben. Der Referenzbereich wurde für Frauen bei 20 mm/h, für Männer bei 10 mm/h festgelegt. Shovman et al. konnten für die BSG bei der Unterscheidung zwischen nicht-erosiver und erosiver RA eine Sensitivität von 69,6%, eine Spezifität von 56,8%, einen positiven Vorhersagewert bei 50% und einen negativen Vorhersagewert von 75% ermitteln (Shovman et al. 2005).

4.3.2. CrP-Messung

Die Messung des CrP-Spiegels erfolgte mittels Latex-Immunoassay (CRP Vario Abbott Diagnostics). Der Test basiert auf einer Antigen-Antikörper-Agglutinationsreaktion zwischen dem in der Probe vorhandenen CrP und den anti-CrP-Antikörpern, die auf den Latexpartikeln adsorbiert sind. Diese Agglutination wird als Extinktionsänderung gemessen (572 nm), deren Intensität proportional zur Konzentration des CrP in der Patientenprobe ist. Die Ergebnisse werden in mg/l angegeben. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0,2 mg/l. Als Referenzbereich wurde < 5 mg/l festgelegt. Die Sensitivität, mit der bei RA-Patienten eine erosive RA durch einen hohen CrP-Spiegel erkannt werden kann, beträgt 91,3%, die Spezifität 37,8%, der positive Vorhersagewert 47,7%, der negative Vorhersagewert 87,5% (Shovman et al. 2005). Dieser Test wird laut Hersteller nicht beeinflusst von

Rheumafaktor < 550 IU/ml, von konjugiertem Bilirubin < 30 mg/dl, von Hämoglobin < 0,5 g/dl und nicht von einer Lipämie < 1500 mg/dl Triglyzerid.

4.3.3. RF-Messung

Die Bestimmung der Serumkonzentration des RF wurde mit einem Latex-Agglutinationsverfahren (Quantia RF Abbott Diagnostics) durchgeführt. Das verwendete Reagenz ist eine Suspension aus Polystyrol-Latexpartikeln einheitlicher Größe, die mit humanen Gammaglobulinen beschichtet sind. Wenn eine Probe, die RF enthält, mit dem Reagenz gemischt wird, kommt es zu einer eindeutigen Agglutination, die turbidimetrisch gemessen werden kann. Die Ergebnisse werden in IU/ml angegeben, basierend auf dem Internationalen Standard der WHO. Die untere Nachweisgrenze liegt bei diesem Verfahren bei 10 IU/ml. Werte über 20 IU/ml werden als positiv bezeichnet. Die Sensitivität liegt bei 65-66 %, die Spezifität bei 51-87%, der positive Vorhersagewert bei 45,5%, der negative Vorhersagewert bei 70,4% (Shovman et al. 2005, Goldbach-Mansky et al. 2000).

4.3.4. Anti-CCP-Ak-Messung

Die Anti-CCP-Ak wurden mit einem Enzymimmunoassay (EuroDiagnostica Immunoscan RA Mark 2) nachgewiesen. Dabei wird verdünntes Patientenserum auf Mikrotiterplatten gegeben, die mit synthetischen Peptiden beschichtet sind, die Citrullinreste enthalten. Sind spezifische Antikörper in der Probe vorhanden, so binden diese an die insolubilisierten Peptidantigene. Ungebundene, nicht spezifische Antikörper werden durch einen Waschschrift entfernt. Die gebundenen Antikörper reagieren nach Zugabe des Konjugats mit Peroxidase gekoppeltem anti-human-IgG. Nach Inkubation erfolgen ein zweiter Waschschrift und die Zugabe eines Substrats. Das Vorhandensein von anti-CCP-Ak wird anhand der Farbentwicklung photometrisch bei 450 nm gemessen. Die Antikörperkonzentration wird in relativen Einheiten (U/ml) angegeben, da keine international anerkannten Standardwerte existieren, um die anti-CCP-Konzentration darzustellen. Der Hersteller weist darauf hin, dass Antikörper verschiedener Patienten unterschiedliche Affinitäten aufweisen

können, so dass eher die Immunreaktivität als die Autoantikörperkonzentration gemessen wird. Als Referenzwert wurde 25 U/ml festgelegt. Die Herstellerfirma ermittelte für diesen Test eine Sensitivität für den Nachweis einer RA von 70% und eine Spezifität von 95%. In anderen Studien lag die Sensitivität des anti-CCP2-Assays zwischen 41-73% und die Spezifität zwischen 91-98% (Vallbracht et al. 2004, De Rycke et al. 2004, Schellekens et al. 2000, Goldbach-Mansky et al. 2000). Der positive Vorhersagewert liegt bei 60,7-78% und der negative Vorhersagewert bei 66-81,2% (Shovman et al. 2005, Goldbach-Mansky et al. 2000).

4.4. Beurteilung der Röntgenbilder

Die Röntgenbilder-Serien von Händen und Vorfüßen in zwei Ebenen wurden mit dem 1995 modifizierten Larsen-Score bewertet (Larsen 1995). Der Score nach Larsen ist in Europa am gebräuchlichsten, im Gegensatz zum Sharp-Score, der eher im angloamerikanischen Raum verbreitet ist. Statt des klassischen Larsen-Scores wurde jedoch die 1995 von Larsen entwickelte Modifikation ausgewählt. Dem Handgelenk wurde dabei mehr Gewicht gegeben. Es wird nicht mehr durch die am stärksten zerstörte Region repräsentiert, sondern in 4 Quadranten geteilt, die jeweils einen Wert von null bis fünf erhalten. Der Daumen und die Großzehe gehen hingegen nicht in die Bewertung ein. Insgesamt setzt sich der Score weiterhin aus 32 Gelenken zusammen (Abb.2). Die Stadien 1 und 2 wurden neu definiert. Bei Langzeitstudien zeigte sich, dass mit der wechselnden Qualität der Aufnahmen die Zuordnung zum Stadium 1 schwierig war, weil sich Weichteilschwellung und gelenknahe Osteoporose unterschiedlich darstellten. Larsen reagierte darauf, indem er die Bewertung der Weichteilschwellung und gelenknahen Osteoporose herausnahm und die Stadien 1 und 2 jeweils durch das Vorliegen von Erosionen charakterisierte, die sich lediglich in ihrer Größe unterscheiden. (Tab. 7, Abb. 3).

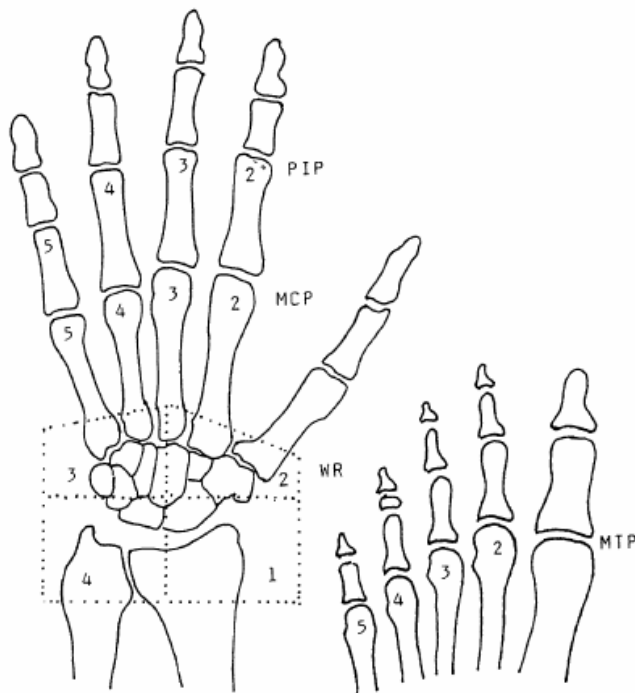


Abb. 2: Gelenke und Regionen die nach Larsen 1995 beurteilt werden (Larsen 1995)

Grad 0	=	normal	
Grad 1	=	geringe Veränderungen:	eine oder mehrere Erosionen mit einem Durchmesser von <1 mm oder Gelenkspaltverschmälerung
Grad 2	=	definitive Veränderungen:	eine oder mehrere kleine Erosionen mit einem Durchmesser von >1 mm
Grad 3	=	deutliche Veränderungen:	ausgeprägte Erosionen sind vorhanden
Grad 4	=	schwere Veränderungen:	große Erosionen vorhanden, nur Teile der ursprünglichen Gelenkfläche noch erhalten
Grad 5	=	mutilierende Veränderungen:	die ursprüngliche Gelenkfläche ist verschwunden, schwere Deformität möglich

Tab. 7: Einteilung der Gelenkdestruktion nach Larsen 1995 (Larsen 1995)

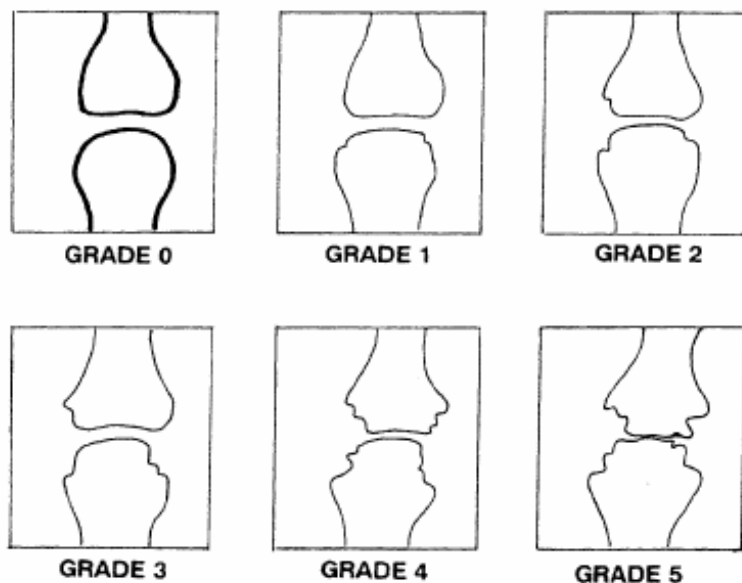


Abb. 3: Skizzen zur Einteilung der Gelenkdestruktion nach Larsen 1995 (Larsen 1995)

Das Erheben des Larsen-Scores wurde unter der Anleitung des rheumatologisch erfahrenen Radiologen PD Dr. med. habil. J. Böttcher vom Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der FSU Jena durchgeführt. Mit seiner Zusammenarbeit habe ich die Röntgenbilder-Serien mit dem modifizierten Larsen-Score bewertet. Die Betrachtung der Röntgenbilderserien wurde der Aktenauswertung vorangestellt, so dass die Bewertung „blind“ erfolgen konnte. Die Summe des etwa 5 Jahre nach Beschwerdebeginn erhobenen Larsen-Scores wurde durch die Anzahl der vom Beschwerdebeginn bis dahin vergangenen Jahre geteilt. In die Auswertung ging sowohl die jährliche Veränderung des Gesamtscores als eine eigene Variable, als auch die jährliche Änderung in den Teilgebieten der Gelenke der Finger, der Handwurzel, der Hände insgesamt und der Füße als einzelne Variablen ein.

4.5. Statistische Auswertung

Mit Hilfe der Statistik-Software SPSS Version 15.0 wurden die Daten analysiert. Die deskriptive Auswertung erfolgte durch die Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichungen, der absoluten und relativen Häufigkeiten und durch die Bestimmung von Minima, Medianen und Maxima. Die induktive Statistik wurde mit nichtparametrischen Testverfahren durchgeführt. Der Mann-Whitney-U-Test, zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, wurde für Gruppenvergleiche benutzt. Korrelationen zwischen den Variablen wurden mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten ermittelt. Eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

4.6. Zusammenfassung der Variablen

Die für die Auswertung relevanten Variablen werden in Tabelle 8 zusammengefasst.

Variablenbezeichnung	Erklärung
Alter	Alter der Patienten bei Beschwerdebeginn in Jahren
Geschlecht	
jLS Finger	jährliche Änderung des Larsen-Scores (Modifikation von 1995) im Verlauf der ersten 5 Jahre, nur die PIP II-V und MCP II-V beider Hände betrachtet
jLS Handwurzel	jährliche Änderung des Larsen-Scores (Modifikation von 1995) im Verlauf der ersten 5 Jahre, nur die 4 Quadranten der Handwurzeln beider Hände betrachtet
jLS Hand	jährliche Änderung des Larsen-Scores (Modifikation von 1995) im Verlauf der ersten 5 Jahre, nur die PIP II-V, MCP II-V und die 4 Quadranten der Handwurzeln beider Hände betrachtet
jLS Fuß	jährliche Änderung des Larsen-Scores (Modifikation von 1995) im Verlauf der ersten 5 Jahre, nur die MTP II-V beider Füße betrachtet
jLS gesamt	jährliche Änderung des gesamten Larsen-Scores (Modifikation von 1995) im Verlauf der ersten 5 Jahre
RF-Status	dichotome Unterteilung der Patienten in RF-positiv und RF-negativ (Tab. 5)
anti-CCP-Status	dichotome Unterteilung der Patienten in anti-CCP-positiv und anti-CCP-negativ (Tab. 5)
RF-Spiegel	in IU/ml
anti-CCP-Spiegel	in U/ml
positive RF-Spiegel	in IU/ml, nur Patienten mit Werten > 20 IU/ml berücksichtigt
positive anti-CCP-Spiegel	in U/ml, nur Patienten mit Werten > 25 U/ml berücksichtigt
CrP	in mg/l, arithmetisches Mittel aller erhobener CrP-Werte der ersten 5 Erkrankungsjahre
BSG	in mm/1h, arithmetisches Mittel aller erhobener BSG-Werte der ersten 5 Erkrankungsjahre
mittlere Prednisolondosis	in mg/d
Basistherapie-Gruppen	Einteilung der Patienten nach den verordneten Basistherapeutika in die Gruppen 0-III (Tab. 6)

Tab. 8: Zusammenfassung der untersuchten Variablen

5. Ergebnisse

5.1. Deskriptive Statistik

Der Altersdurchschnitt der in dieser Arbeit betrachteten Patienten ($n = 97$) lag zum Erkrankungsbeginn bei 57 ± 12 Jahren, wobei der jüngste Patient 19 Jahre und der Älteste 80 Jahre alt war. Die zur Verlaufskontrolle der radiologischen Progression herangezogenen Röntgenbilderserien wurden im Mittel 4,97 Jahre (SD 1,06) nach dem Beschwerdebeginn angefertigt. Der Anteil der Frauen in der Stichprobe betrug 70,1% ($n = 68$), der der Männer 29,9% ($n = 29$). Von den 97 Patienten waren 53,6% ($n = 52$) RF-positiv und 46,4% ($n = 45$) RF-negativ. Anti-CCP-Ak konnten im Serum von 73,2% ($n = 71$) der Patienten nachgewiesen werden, bei 26,8% ($n = 26$) nicht. Das Vorliegen sowohl von RF als auch von anti-CCP-Ak konnte bei 53,6% ($n = 52$) Patienten gezeigt werden. Lediglich anti-CCP-Ak wurden im Serum von 19,6% ($n = 19$) der Patienten gefunden. Bei 26,8% ($n = 26$) der Patienten konnten weder RF noch anti-CCP-Ak nachgewiesen werden. Die Konstellation, dass RF gefunden wurden, aber keine anti-CCP-Ak, trat in der untersuchten Stichprobe nicht auf. Die Patienten wurden nach dem Vorhandensein der RF und der anti-CCP-Ak den Gruppen A (beides positiv), B (nur anti-CCP positiv) und C (beides negativ) zugeordnet (Tab. 5).

Anhand der verordneten Basistherapie wurden die Patienten in vier Gruppen 0-III eingeteilt (Tab. 6). Zur Gruppe 0 wurden Patienten gezählt, die im Verlauf ihrer Erkrankung noch keine Basistherapeutika eingenommen hatten. Sind ausschließlich „moderatere“ Basistherapeutika wie CQN, HCQ, SSZ und Goldsalze verschrieben worden, wurden diese Patienten der Gruppe I zugeordnet. Patienten mit stärkeren Immunsuppressiva wie MTX, AZA, LEF oder CYA wurden als Gruppe II („stärkere Immunsuppressiva“) zusammengefasst. Zur Gruppe III wurden alle Patienten gezählt, bei denen Biologicals angewendet worden sind. 1 Patient erhielt keine Basistherapie und wurde somit der Gruppe 0 zugeteilt. Zur Gruppe I gehörten 15 Patienten. Mit 70 Patienten ist die Gruppe II die Größte. 11 mit Biologicals behandelte Patienten bilden die Gruppe III.

Abbildung 4 spiegelt die Verteilung von Männern und Frauen in den vier nach der Basistherapie eingeteilten Gruppen wider.

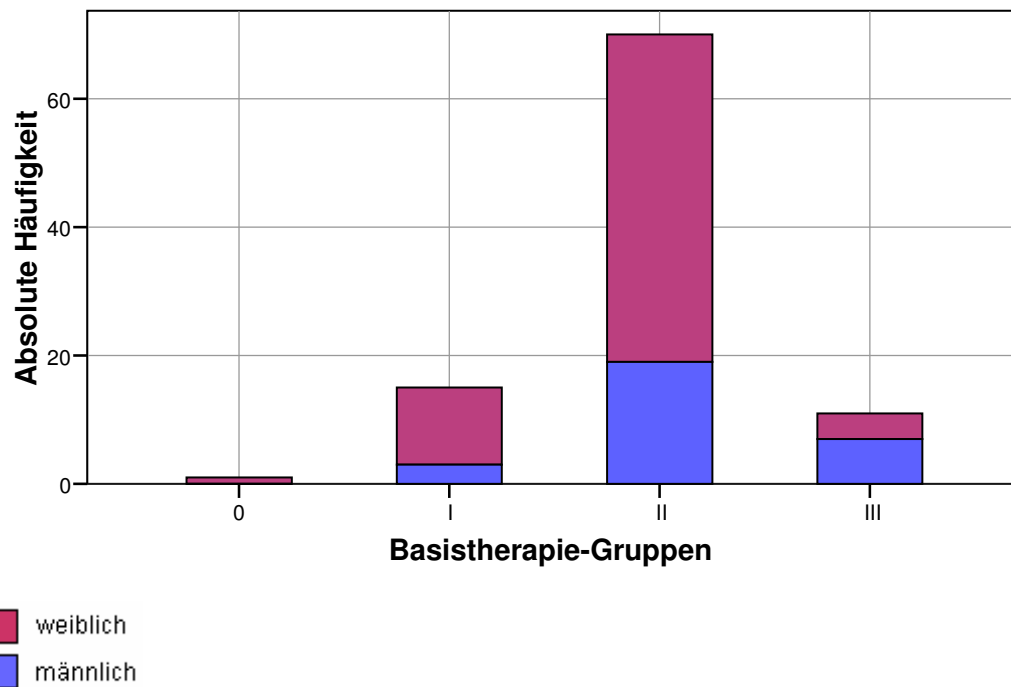


Abb. 4: Anteil der Frauen und Männer in den Basistherapie-Gruppen

In den Gruppen 0 bis II dominiert der Anteil der Frauen. Nur in der Gruppe III, die die mit Biologicals behandelten Patienten umfasst, überwiegt die Anzahl der Männer. In Abbildung 5 ist dargestellt, wie in den Basistherapie-Gruppen die röntgenologische Progredienz, gemessen durch die jährliche Änderung des Larsen-Scores (jLS gesamt), ausfällt.

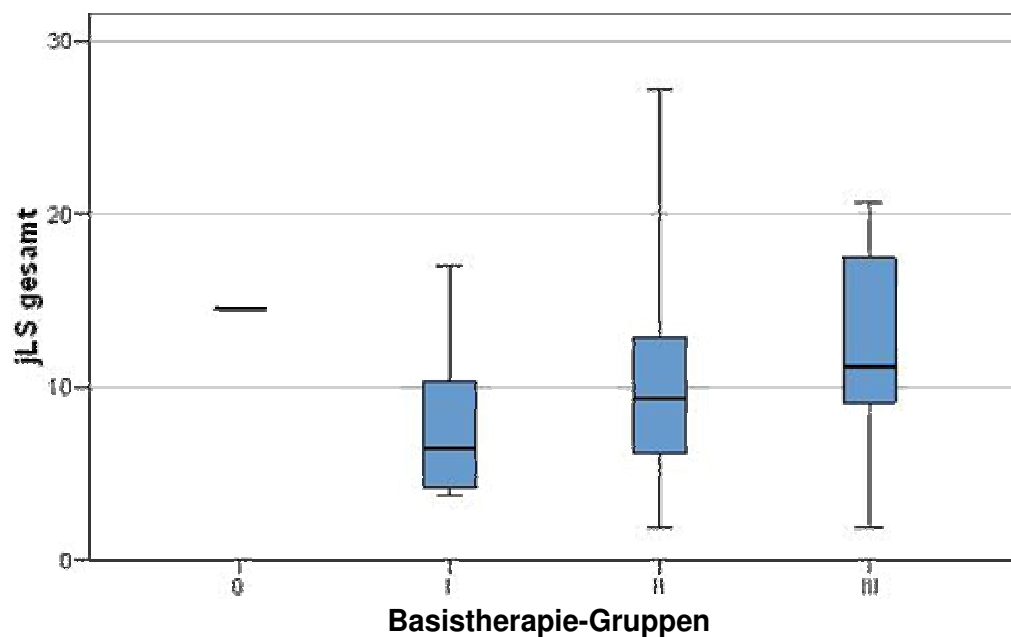


Abb. 5: Änderung des Larsen-Scores in den Basistherapie-Gruppen

Man kann erkennen, dass die Patienten mit einer stärkeren Zunahme des Larsen-Scores, mit aggressiveren Basistherapeutika beziehungsweise Biologicals behandelt wurden. Da nur ein einziger Patient der Gruppe 0 zugeteilt werden konnte, also keine Basistherapie erhielt, ist die Bewertbarkeit der Gruppe 0 eingeschränkt und sollte deshalb außen vor gelassen werden.

Abbildung 6 zeigt die durchschnittlichen CrP-Spiegel in den vier Basistherapie-Gruppen.

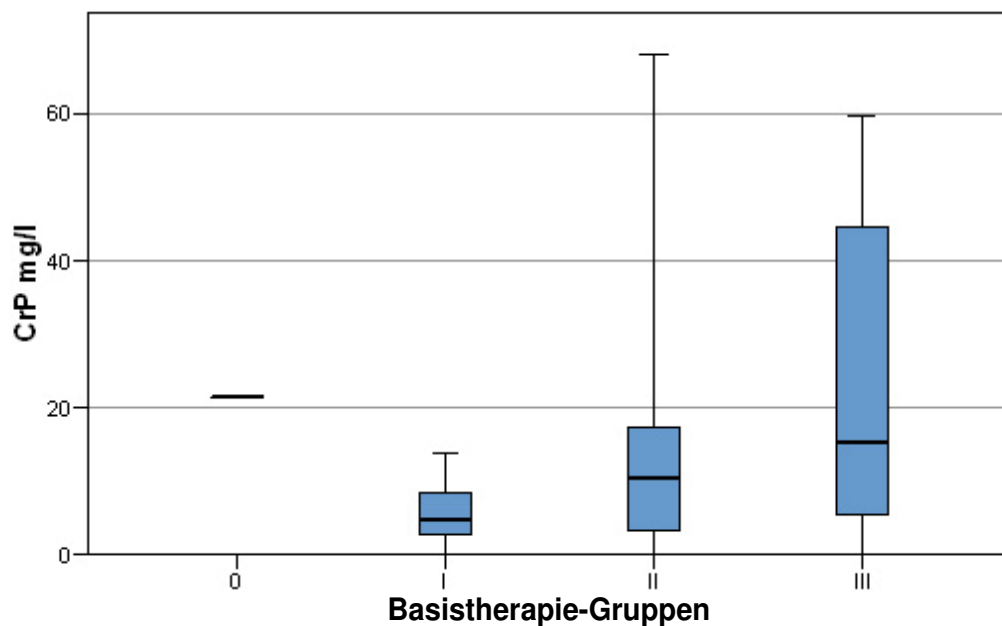


Abb. 6: CrP-Spiegel in den Basistherapie-Gruppen

Das Niveau des CrP-Spiegels war bei den Patienten der Gruppe III am höchsten, gefolgt von den Patienten der Gruppe II und I. Die BSG zeigte in diesen Gruppen ein sehr ähnliches Verteilungsmuster (nicht dargestellt).

Die Höhe der RF-Spiegel in den Basistherapie-Gruppen gibt Abbildung 7 wieder.

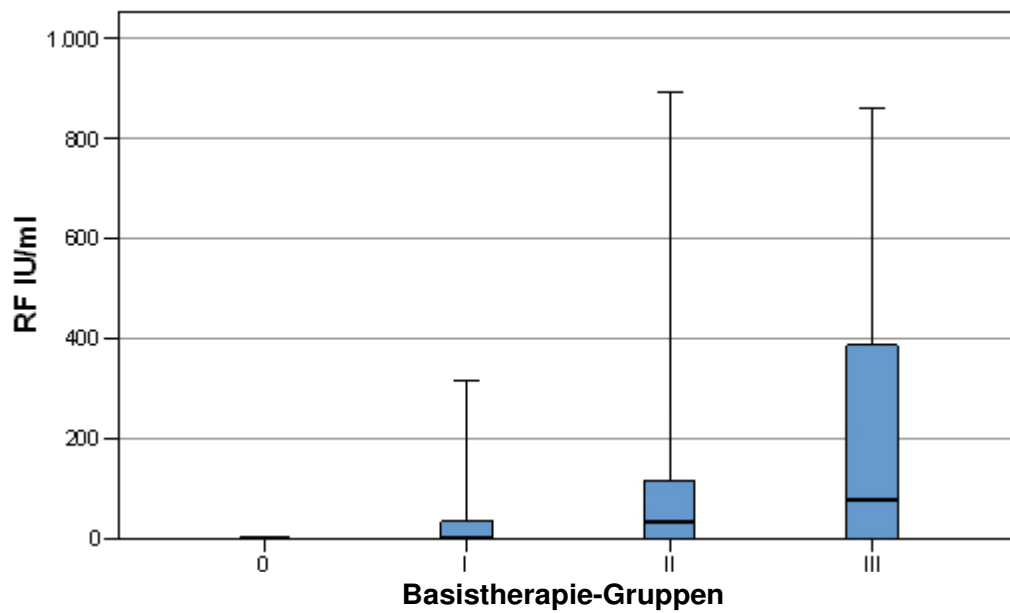


Abb. 7: RF-Spiegel in den Basistherapie-Gruppen

In der Gruppe III liegt das arithmetische Mittel des RF-Spiegels höher als in den Gruppen II und I. Etwas anders stellt sich die Höhe der anti-CCP-Spiegel in den Basistherapie-Gruppen dar (Abb. 8).

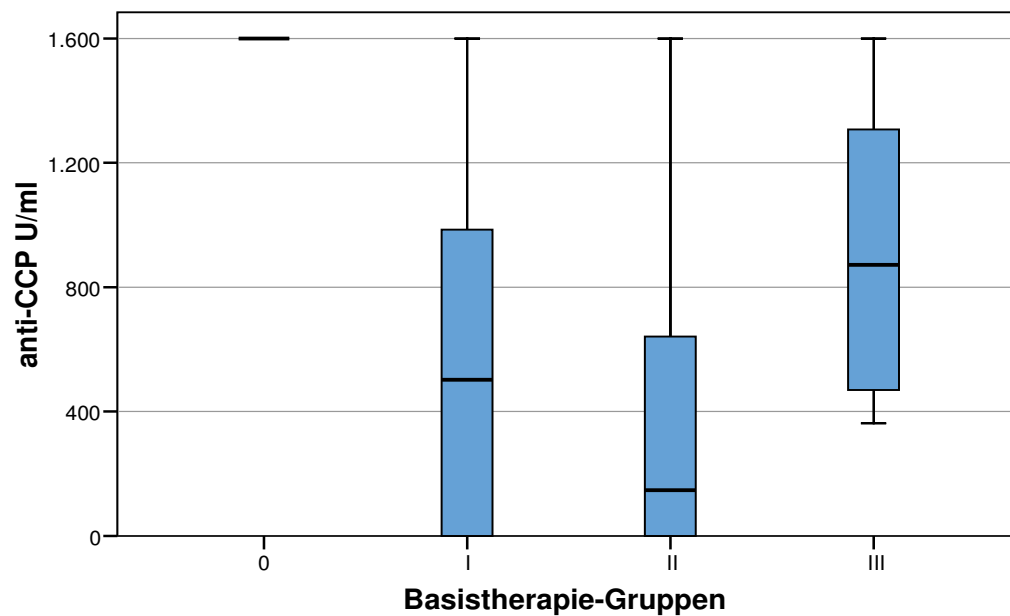


Abb. 8: Anti-CCP-Spiegel in den Basistherapie-Gruppen

Die Patienten der Gruppe III hatten auch die durchschnittlich höchsten anti-CCP-Spiegel, gefolgt jedoch von Gruppe I. Der Durchschnitt der anti-CCP-Spiegel lag in Gruppe II am niedrigsten.

Die Häufigkeiten, mit der die Basistherapien in den 3 Gruppen, die nach dem RF- und anti-CCP-Status gebildet wurden, vorkommen, zeigt Tabelle 9.

		Basistherapie-Gruppen				n
		0	I	II	III	
Gruppe A	RF+, anti-CCP+	0	5	40	7	52
Gruppe B	RF-, anti-CCP+	1	5	9	4	19
Gruppe C	RF-, anti-CCP-	0	5	21	0	26
n		1	15	70	11	97

Tab. 9: Häufigkeiten der vier Gruppen der Basistherapie in den Gruppen A, B und C

Die Basistherapie-Gruppe II, die insgesamt die meisten Patienten einschließt, ist in den 3 Gruppen A, B und C auch die jeweils am häufigsten vorkommende Basistherapie-Gruppe. Von den Patienten der Gruppe C, bei denen weder RF, noch anti-CCP-Ak im Serum nachgewiesen werden konnten, wurde keiner mit Biologicals behandelt.

5.2. Gruppenvergleiche

Um die Stichprobe genauer zu charakterisieren wurden Gruppenvergleiche vorgenommen. Die Patienten wurden nach dem Geschlecht, dem RF-Status und dem anti-CCP-Status als dichotome Variable jeweils in zwei Gruppen eingeteilt: Männer und Frauen, RF-Positive und RF-Negative, anti-CCP-Positive und anti-CCP-Negative. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde untersucht, wie sich die jeweiligen Gruppen in verschiedenen Variablen unterscheiden.

5.2.1. Unterscheidung nach Geschlecht

Die Ergebnisse des Rangsummenvergleichs zwischen Männern und Frauen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Variablen		Frauen n=68	Männer n=29	U-Test
		mean ± SD	mean ± SD	p
jLS	Finger	4,46 ± 2,60	5,05 ± 2,19	0,13
jLS	Handwurzel	3,23 ± 2,07	3,18 ± 1,92	0,99
jLS	Hand	7,69 ± 4,25	8,23 ± 3,57	0,34
jLS	Fuß	2,21 ± 1,99	2,31 ± 1,21	0,10
jLS	gesamt	9,77 ± 5,72	10,5 ± 4,00	0,19
anti-CCP	U/ml	481 ± 568	646 ± 665	0,33
RF	IU/ml	110 ± 215	157 ± 225	0,42
CrP	mg/l	11,2 ± 12,2	20,2 ± 18,6	0,015 *
BSG	mm/h	25,7 ± 14,5	21,5 ± 13,3	0,13
Alter	Jahre	58,4 ± 12,6	54,5 ± 9,93	0,083
Prednisolondosis	mg/d	2,27 ± 2,19	3,56 ± 2,27	0,016

0,1 > p > 0,05

p < 0,05

* siehe Abbildung

Tab. 10: Vergleich von Frauen und Männern hinsichtlich der Änderung des Larsen-Scores, der Laborparameter, des Alters und der mittleren Prednisolondosis

Die Männer hatten signifikant höhere Durchschnittswerte des CrP (Abb. 9) und erhielten signifikant höhere Prednisolondosen als die Frauen. Hinsichtlich der jLS, der RF- und anti-CCP-Spiegel, der BSG und des Alters unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant.

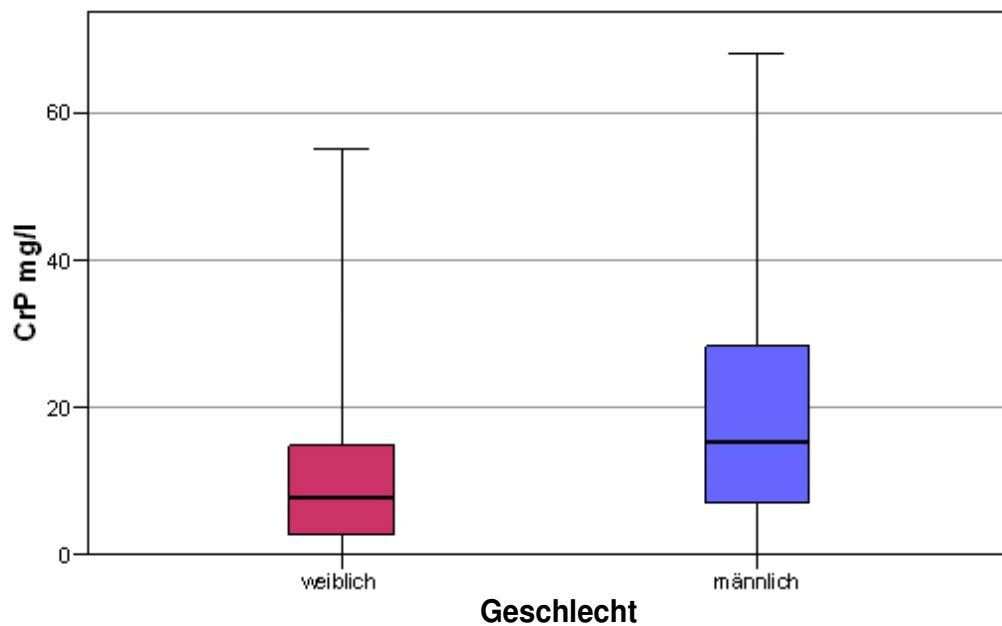


Abb. 9: Vergleich des CrP-Spiegels bei Frauen und Männern

5.2.2. Unterscheidung nach RF-Status

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse des Vergleiches der RF-positiven Patienten mit den RF-negativen Patienten.

Variablen	RF-positiv n=52	RF-negativ n=45	U-Test
	mean ± SD	mean ± SD	p
jLS Finger	4,91 ± 2,88	4,30 ± 1,93	0,45
jLS Handwurzel	3,08 ± 2,07	3,37 ± 1,97	0,36
jLS Hand	8,00 ± 4,62	7,68 ± 3,31	0,84
jLS Fuß	2,56 ± 2,02	1,73 ± 1,35	0,055
jLS gesamt	10,51 ± 6,16	9,41 ± 3,95	0,91
CrP mg/l	17,6 ± 17,8	9,57 ± 8,93	0,054
BSG mm/h	26,6 ± 16,2	21,9 ± 11,3	0,28
Alter Jahre	56,5 ± 11,2	58,0 ± 12,9	0,40
Prednisolondosis mg/d	2,80 ± 2,39	2,49 ± 2,17	0,53

 0,1 > p > 0,05

Tab. 11: Vergleich von RF-positiven und RF-negativen Patienten hinsichtlich der Änderung des Larsen-Scores, der Laborparameter, des Alters und der mittleren Prednisolondosis

Hinsichtlich des Larsen-Scores, der Entzündungsparameter im Serum, des Alters und der mittleren verabreichten Prednisolondosis konnte beim Vergleich der Gruppe der RF-positiven Patienten mit der Gruppe der RF-negativen Patienten kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Unter den RF-positiven Patienten konnte eine Tendenz zu einer stärkeren Änderung des Larsen-Scores der Füße und zu höheren CrP-Spiegeln festgestellt werden.

5.2.3. Unterscheidung nach anti-CCP-Status

Tabelle 12 zeigt, wie sich die anti-CCP-positiven von den anti-CCP-negativen Patienten unterscheiden.

Variablen		anti-CCP-positiv n=71	anti-CCP-negativ n=26	U-Test
		mean ± SD	mean ± SD	p
jLS	Finger	4,87 ± 2,65	4,00 ± 1,91	0,17
jLS	Handwurzel	3,33 ± 2,11	2,89 ± 1,72	0,46
jLS	Hand	8,20 ± 4,27	6,88 ± 3,23	0,24
jLS	Fuß	2,49 ± 1,89	1,33 ± 1,09	0,003
jLS	gesamt	10,7 ± 5,60	8,21 ± 3,71	0,074
CrP	mg/l	15,8 ± 16,5	8,68 ± 7,28	0,15
BSG	mm/h	25,9 ± 15,7	20,5 ± 8,31	0,27
Alter	Jahre	57,1 ± 11,6	57,5 ± 13,3	0,71
Prednisolondosis	mg/d	2,79 ± 2,29	2,30 ± 2,27	0,35

0,1 > p > 0,05

p < 0,01

Tab. 12: Vergleich von anti-CCP-positiven und anti-CCP-negativen Patienten hinsichtlich der Änderung des Larsen-Scores, der Laborparameter, des Alters und der mittleren Prednisolondosis

Die Gruppe der anti-CCP-positiven Patienten zeigt eine signifikant stärker zunehmende Gelenkzerstörung der Füße als die Gruppe der anti-CCP-negativen Patienten. Die Änderung des gesamten Larsen-Scores war tendenziell bei den anti-CCP-positiven Patienten größer. Kein signifikanter Unterschied zeigt sich bei den anderen betrachteten Variablen.

5.2.4. Unterscheidung nach RF- und anti-CCP-Status

In Abhängigkeit von dem Vorhandensein der beiden Antikörper wurden 3 Gruppen gebildet (Tab. 5). Diese wurden paarweise mit dem Mann-Whitney-U-Test, im Hinblick auf den Larsen-Score, die Entzündungsparameter im Serum, das Alter und die mittlere verabreichte Prednisolondosis, verglichen.

Die Ergebnisse des Vergleiches von Gruppe A und B zeigt Tabelle 13.

Variablen	Gruppe A n=52	Gruppe B n=19	U-Test
	mean ± SD	mean ± SD	p
jLS Finger	4,92 ± 2,88	4,72 ± 1,94	0,948
jLS Handwurzel	3,08 ± 2,07	4,04 ± 2,13	0,066
jLS Hand	8,80 ± 4,62	8,76 ± 3,19	0,26
jLS Fuß	2,56 ± 2,02	2,29 ± 1,50	0,97
jLS gesamt	10,5 ± 6,16	11,1 ± 3,74	0,21
CrP mg/l	17,6 ± 17,8	10,8 ± 10,9	0,19
BSG mm/h	26,6 ± 16,2	23,7 ± 14,4	0,63
Alter Jahre	56,5 ± 11,2	58,7 ± 12,6	0,44
Prednisolondosis mg/d	2,80 ± 2,39	2,75 ± 2,04	0,98

■ 0,1 > p > 0,05

Tab. 13: Vergleich von RF- und anti-CCP-positiven Patienten (Gruppe A) mit allein anti-CCP-positiven Patienten (Gruppe B) hinsichtlich der Änderung des Larsen-Scores, der Laborparameter, des Alters und der mittleren Prednisolondosis

Zwischen den Patienten der Gruppe A und B, die beide anti-CCP-positiv waren, der RF aber nur bei Patienten der Gruppe A nachweisbar war, konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Es zeichnete sich bei den Patienten, bei denen nur anti-CCP-Ak gefunden wurden, eine nicht signifikante Tendenz zur stärkeren radiologischen Progredienz im Bereich der Handwurzel ab.

Tabelle 14 gibt wieder, wie sich die Patienten der Gruppe A und die Patienten der Gruppe C unterscheiden.

Variablen	Gruppe A n=52	Gruppe C n=26	U-Test
	mean ± SD	mean ± SD	p
jLS Finger	4,92 ± 2,88	4,00 ± 1,90	0,25
jLS Handwurzel	3,08 ± 2,07	2,89 ± 1,72	0,88
jLS Hand	8,80 ± 4,62	6,88 ± 3,23	0,53
jLS Fuß	2,56 ± 2,02	1,33 ± 1,09	0,004
jLS gesamt	10,5 ± 6,16	8,21 ± 3,71	0,24
CrP mg/l	17,6 ± 17,8	8,68 ± 7,28	0,078
BSG mm/h	26,6 ± 16,2	20,5 ± 8,31	0,23
Alter Jahre	56,5 ± 11,2	57,5 ± 13,3	0,54
Prednisolondosis mg/d	2,80 ± 2,39	2,30 ± 2,27	0,35

0,1 > p > 0,05

p < 0,01

Tab. 14: Vergleich von RF- und anti-CCP-positiven Patienten (Gruppe A) mit Patienten ohne positiven RF- oder anti-CCP-Nachweis (Gruppe C) hinsichtlich der Änderung des Larsen-Scores, der Laborparameter, des Alters und der mittleren Prednisolondosis

Die Patienten der Gruppe A, bei denen beide Antikörper im Serum gemessen werden konnten, zeigten bei der Beurteilung der Vorfußaufnahmen eine stärkere röntgenologische Progredienz als die Patienten der Gruppe C, bei denen keine der beiden Antikörperarten im Serum nachweisbar war. In der Änderung des gesamten Larsen-Scores, sowie bei den Entzündungsparametern im Serum, dem Alter und der mittleren verabreichten Prednisolondosis unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander. Die CrP-Spiegel waren im Durchschnitt in der Gruppe C tendenziell niedriger, als in Gruppe A.

Welche Unterschiede sich zwischen den Gruppen B und C ergaben, wird in Tabelle 15 ersichtlich.

Variablen	Gruppe B n=19	Gruppe C n=26	U-Test
	mean ± SD	mean ± SD	P
jLS Finger	4,72 ± 1,94	4,00 ± 1,90	0,18
jLS Handwurzel	4,04 ± 2,13	2,89 ± 1,72	0,079
jLS Hand	8,76 ± 3,19	6,88 ± 3,23	0,052
jLS Fuß	2,29 ± 1,50	1,33 ± 1,09	0,026
jLS gesamt	11,1 ± 3,74	8,21 ± 3,71	0,014
CrP mg/l	10,8 ± 10,9	8,68 ± 7,28	0,78
BSG mm/h	23,7 ± 14,4	20,5 ± 8,31	0,60
Alter Jahre	58,7 ± 12,6	57,5 ± 13,3	0,77
Prednisolondosis mg/d	2,75 ± 2,04	2,30 ± 2,27	0,56

0,1 > p > 0,05

p < 0,05

Tab. 15: Vergleich von allein anti-CCP-positiven Patienten (Gruppe B) mit Patienten ohne positiven RF- oder anti-CCP-Nachweis (Gruppe C) hinsichtlich der Änderung des Larsen-Scores, der Laborparameter, des Alters und der mittleren Prednisolondosis

Die Patienten der Gruppe B sind, wie die Patienten der Gruppe C, RF-negativ, aber anti-CCP-positiv, im Gegensatz zu den Gruppe C-Patienten. Die Patienten, bei denen nur anti-CCP im Serum nachgewiesen wurde, hatten eine signifikant stärkere Zunahme des Larsen-Scores über den beobachteten Zeitraum von 5 Jahren, sowohl im Gesamtscore, als auch im Vorfußbereich. Hingegen zeigte der Vergleich der Handaufnahmen allein, sowie der Entzündungsparameter im Serum, des Alters und der mittleren Prednisolondosis keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe B und C. Eine Tendenz zur stärkeren Progression der Gelenkzerstörung im Bereich der Handwurzel und der gesamten Hand in der Gruppe der allein anti-CCP-positiven Patienten konnte jedoch gezeigt werden.

5.3. Korrelationen

5.3.1. BSG, CrP, RF, anti-CCP-Ak und Alter

Die Variablen RF-Spiegel, anti-CCP-Spiegel und CrP-Durchschnittswert sind nicht normalverteilt. Deshalb wurden die Korrelationen mit der Methode nach Spearman berechnet.

Welche Zusammenhänge sich zwischen der Höhe des RF-Spiegels, der Höhe des anti-CCP-Spiegels, der Höhe der Entzündungsmarker im Serum und dem Lebensalter zeigten, bildet Tabelle 16 ab.

Variablen	RF-Spiegel		anti-CCP-Spiegel		CrP		BSG	
	r	p	r	p	r	p	r	p
anti-CCP-Spiegel	0,56	<0,001						
CrP	0,29 *	0,004	0,20	0,049				
BSG	0,21	0,042	0,15	0,13	0,54	<0,001		
Alter	-0,11	0,29	0,02	0,86	0,01	0,99	0,05	0,63

 p < 0,05

 p < 0,01

 p < 0,001

* siehe Abbildung

Tab. 16: Korrelation nach Spearman zwischen dem RF-Spiegel, dem anti-CCP-Spiegel, den Entzündungsparametern und dem Alter

Zwischen der Höhe des RF- und des anti-CCP-Spiegels, sowie zwischen der Höhe des CrP- und des BSG-Spiegels wurden hochsignifikante, starke Korrelationen errechnet. Die Höhe des RF-Spiegels zeigt außerdem einen hochsignifikanten Zusammenhang mit der Höhe des mittleren CrP-Spiegels (Abb. 10) sowie eine signifikante Assoziation mit der Höhe des mittleren BSG-Spiegels. Eine schwächere signifikante Korrelation konnte zwischen der Höhe des anti-CCP-Spiegels und der Höhe des mittleren CrP-Spiegels gezeigt werden. Die Höhe des anti-CCP-Spiegels korrelierte jedoch nicht mit der Höhe des mittleren BSG-Spiegels. Keine Assoziation konnte zwischen dem Alter und dem RF-Spiegel, dem anti-CCP-Spiegel beziehungsweise den Entzündungsmarkern gefunden werden.

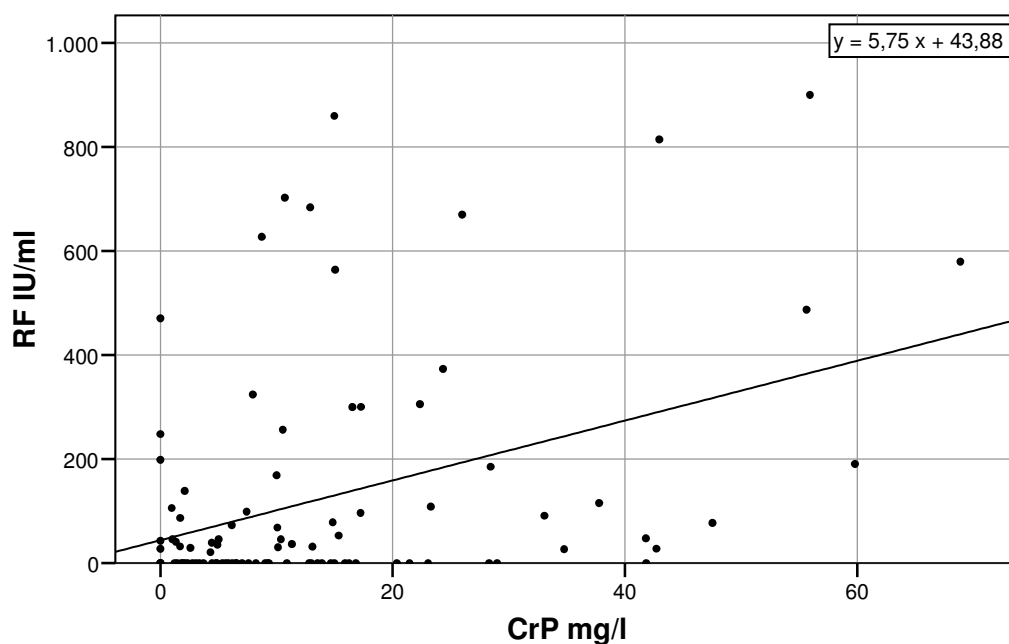


Abb. 10: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Höhe des RF-Spiegels und dem durchschnittlichen CrP-Spiegel mit einem Streudiagramm und einer Regressionsgeraden

In den oben dargestellten Korrelationen umfassten die beiden Variablen RF- und anti-CCP-Spiegel sowohl die Patienten, deren Messwerte beim RF- beziehungsweise anti-CCP-Nachweis über dem Cut-off lagen, als auch diejenigen mit Messwerten unter dem Cut-off, also mit negativem RF- oder anti-CCP-Nachweis. Betrachtete man die Serumspiegel nur bei Patienten mit positivem RF- beziehungsweise anti-CCP-Test, zeigten sich die in Tabelle 17 demonstrierten Assoziationen.

Variablen	positive RF-Spiegel		positive anti-CCP-Spiegel	
	r	p	r	p
CrP	0,34	0,015	0,15	0,21
BSG	0,33	0,018	0,11	0,31
Alter	-0,11	0,42	0,10	0,45

■ p < 0,05

Tab. 17: Korrelation nach Spearman zwischen den positiven RF-Spiegeln, den positiven anti-CCP-Spiegeln, den Entzündungsparametern und dem Alter

Die Höhe des RF-Spiegels, unter Ausschluss der Werte unterhalb des Cut-offs, korrelierte deutlich mit den Entzündungsparametern CrP und BSG. Bei den Patienten

mit positivem anti-CCP-Nachweis stand die Höhe der gemessenen Spiegel in keiner signifikanten Beziehung zu den Entzündungsmarkern oder dem Alter.

5.3.2. BSG, CrP, jLS und Alter

Im Folgenden werden die Zusammenhänge zwischen der Änderung des Larsen-Scores und den Entzündungsparametern im Serum, dem Alter sowie den RF- und anti-CCP-Spiegeln beleuchtet.

Tabelle 18 gibt wieder, welche Korrelationen sich zwischen der Änderung des Larsen-Scores und den Entzündungsmarkern beziehungsweise dem Alter zeigten.

Variablen	CrP		BSG		Alter	
	r	P	r	p	r	P
jLS Finger	0,42	<0,001	0,24	0,021	0,22	0,034
jLS Handwurzel	0,45	<0,001	0,27	0,007	0,21	0,043
jLS Hand	0,47	<0,001	0,27	0,007	0,23	0,023
jLS Fuß	0,37	<0,001	0,20	0,052	-0,046	0,65
jLS gesamt	0,50 *	<0,001	0,29 *	0,004	0,19	0,066

0,1 > p > 0,05

p < 0,05

p < 0,01

p < 0,001

* siehe Abbildung

Tab. 18: Korrelation nach Spearman zwischen der Änderung des Larsen-Scores, den Entzündungsparametern und dem Alter

Die Höhe der durchschnittlichen CrP-Serumwerte korreliert deutlich und höchst signifikant mit der Änderung des Larsen-Scores, sowohl in seinen Teilbereichen, als auch in seiner Gesamtsumme (Abb. 11). Diese Assoziationen sind deutlich ausgeprägter als die Korrelationen zwischen den Mittelwerten der BSG und den Änderungen im unterteilten beziehungsweise im gesamten Larsen-Score (Abb. 12). Bis auf den Vorfußbereich sind jene dennoch hochsignifikant. Schwächer sind die Zusammenhänge zwischen dem Alter und der Änderung des Larsen-Scores. Lediglich die radiologische Progression im Bereich der Hände korrelierte signifikant mit dem Lebensalter. Für die Änderung im Gesamtscore hingegen fand sich keine signifikante Assoziation mit dem Alter.

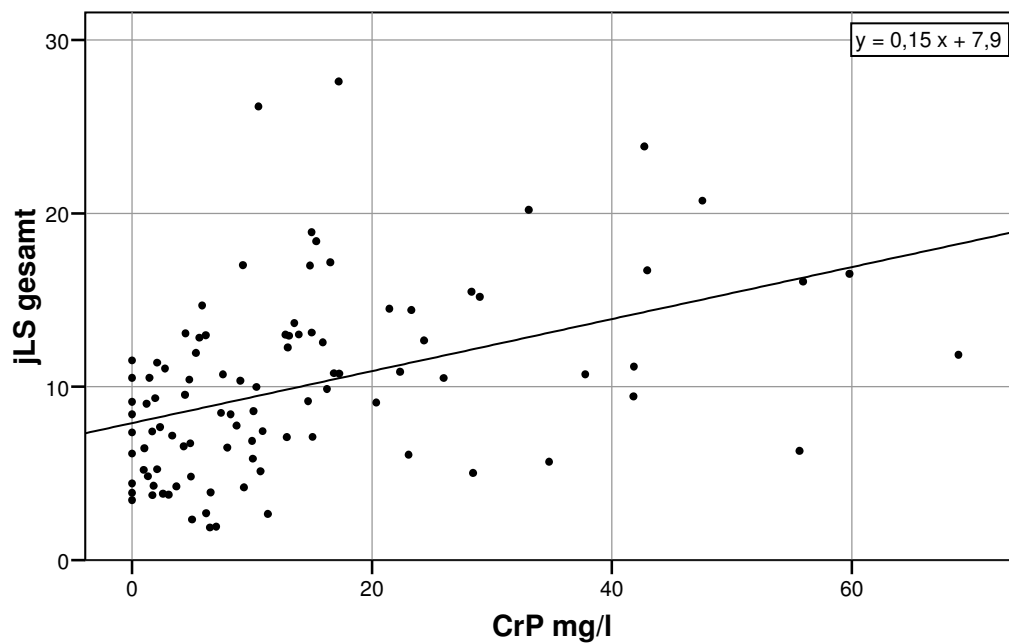


Abb. 11: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Änderung des Larsen-Scores und dem durchschnittlichen CrP-Wert mit einem Streudiagramm und einer Regressionsgeraden

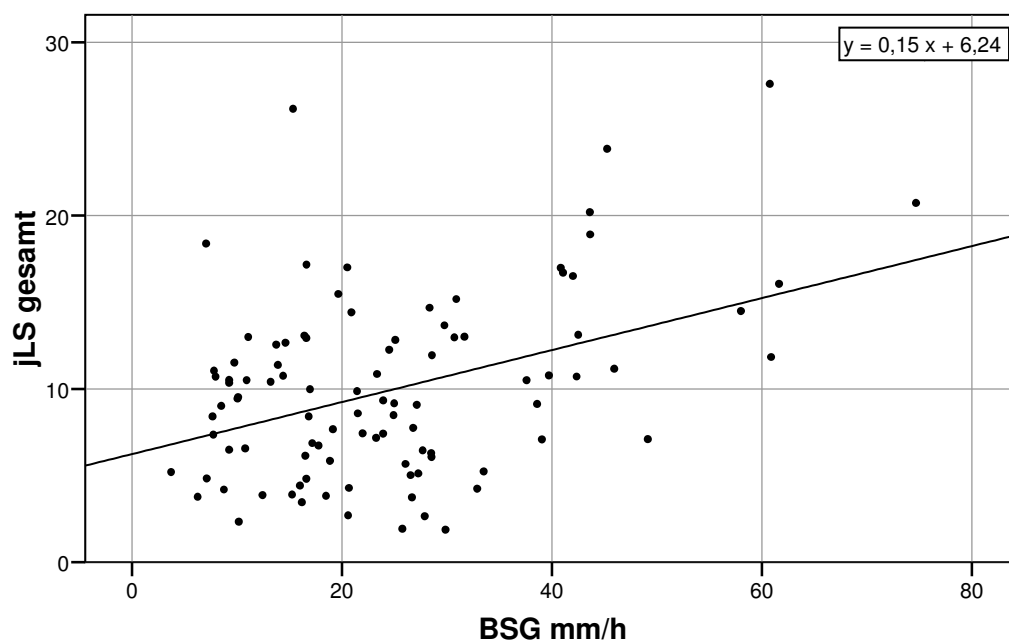


Abb. 12: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Änderung des Larsen-Scores und dem durchschnittlichen BSG-Wert mit einem Streudiagramm und einer Regressionsgeraden

5.3.3. RF, anti-CCP-Ak und jLS

Tabelle 19 zeigt, die Korrelationen zwischen der Änderung des Larsen-Scores und der Höhe des RF- beziehungsweise des anti-CCP-Spiegels.

Variablen	RF-Spiegel		anti-CCP-Spiegel	
	r	p	r	P
jLS Finger	0,18	0,087	0,11	0,16
jLS Handwurzel	-0,071	0,49	0,074	0,47
jLS Hand	0,052	0,61	0,12	0,25
jLS Fuß	0,25 *	0,013	0,21 *	0,044
jLS gesamt	0,094	0,36	0,16	0,13

0,1 > p > 0,05

p < 0,05

* siehe Abbildung

Tab. 19: Korrelation nach Spearman zwischen der Änderung des Larsen-Scores, dem RF-Spiegel und dem anti-CCP-Spiegel

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der jLS der Füße und dem RF- und anti-CCP-Spiegel gefunden werden (Abb. 13 und 14). Wobei die Assoziation zwischen der jLS der Füße und dem RF-Spiegel etwas stärker ausgeprägt und höher signifikant ist, als die Assoziation mit dem anti-CCP-Spiegel. Eine nicht signifikante Tendenz konnte zwischen jLS der Finger und dem RF-Spiegel gezeigt werden.

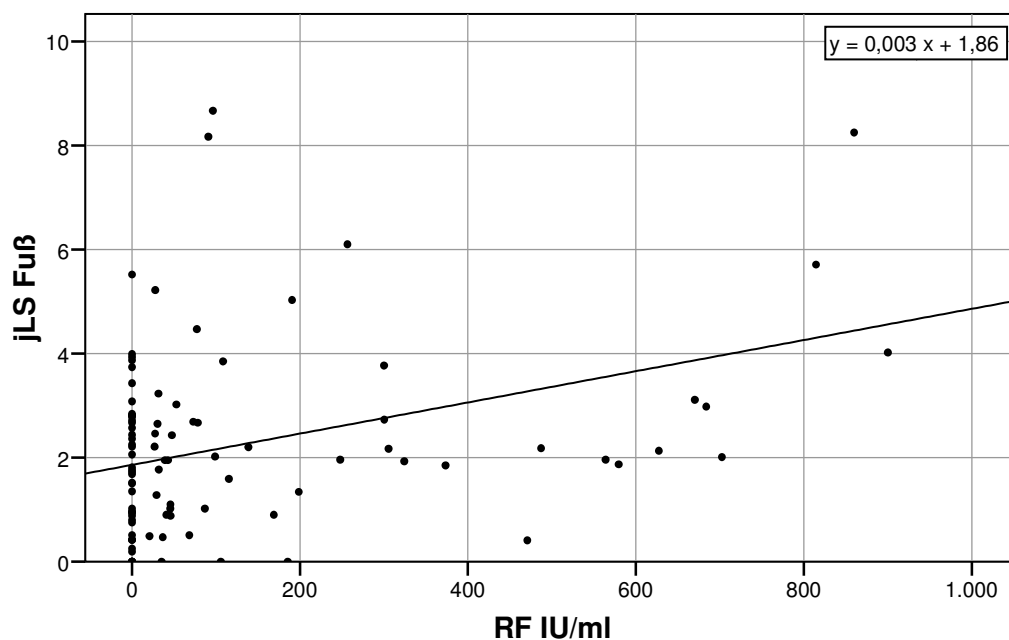


Abb. 13: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Änderung des Larsen-Scores im Bereich der Füße und dem RF-Spiegel mit einem Streudiagramm und einer Regressionsgeraden

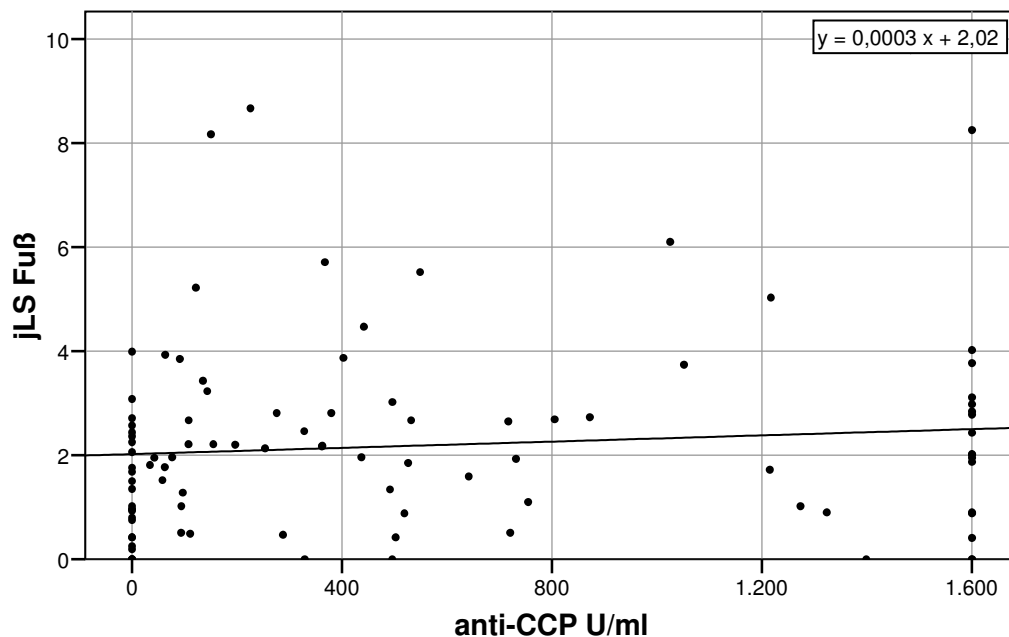


Abb. 14: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Änderung des Larsen-Scores im Bereich der Füße und des anti-CCP-Spiegels mit einem Streudiagramm und einer Regressionsgeraden

Nachfolgend wurde geprüft, wie sich die in Tabelle 19 dargestellten Korrelationen von den Zusammenhängen zwischen den RF- und anti-CCP-Spiegeln der RF-positiven beziehungsweise anti-CCP-positiven Patienten und dem Larsen-Score unterschieden. Für diese Auswertung wurden alle Patienten mit RF- und anti-CCP-Spiegeln unterhalb des Cut-offs ausgeschlossen. Aus Tabelle 20 wird ersichtlich welche Assoziationen dabei gefunden wurden.

Variablen	positive RF-Spiegel		positive anti-CCP-Spiegel	
	r	p	r	P
jLS Finger	0,31 *	0,025	0,069	0,57
jLS Handwurzel	0,055	0,70	0,030	0,81
jLS Hand	0,22	0,12	0,040	0,74
jLS Fuß	0,25	0,075	-0,047	0,70
jLS gesamt	0,26	0,060	0,019	0,88

0,1 > p > 0,05

p < 0,05

* siehe Abbildung

Tab. 20: Korrelation nach Spearman zwischen der Änderung des Larsen-Scores und den positiven RF- und anti-CCP-Spiegeln

Unter den RF-positiven Patienten korrelierte die Höhe des RF-Spiegels lediglich mit der jLS der Finger (Abb. 15). Desweiteren konnte eine nicht signifikante Tendenz zwischen der gesamten jLS und der jLS der Füße und den RF-Spiegeln der RF-positiven Patienten gefunden werden. Unter den anti-CCP-positiven Patienten zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Höhe des anti-CCP-Spiegels und der Änderung des Larsen-Scores.

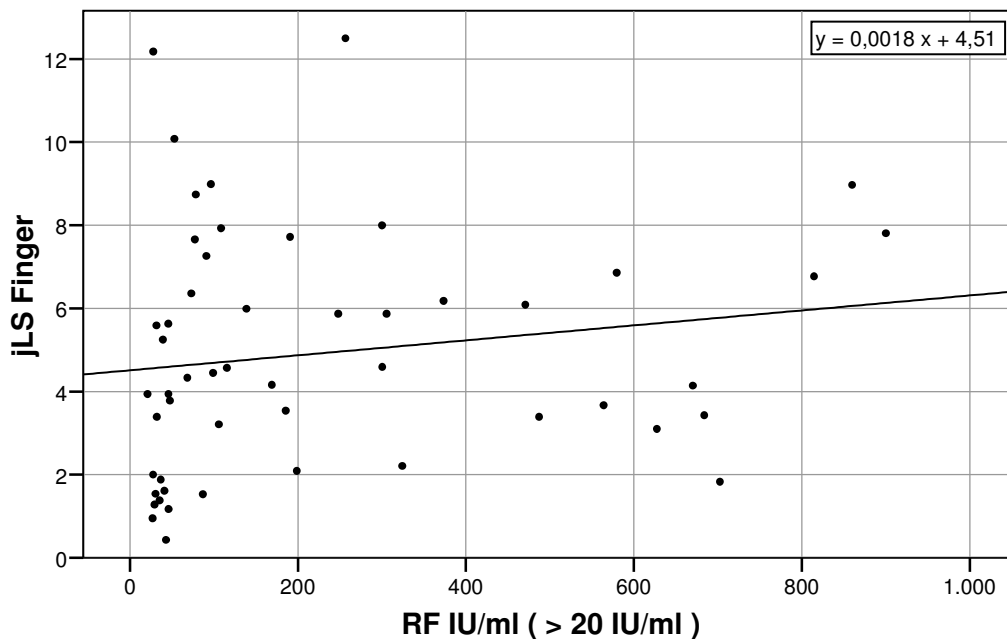


Abb. 15: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Änderung des Larsen-Scores im Bereich der Finger und den positiven RF-Spiegeln mit einem Streudiagramm und einer Regressionsgeraden

5.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

BSG/CrP und RF/anti-CCP-Ak

Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der im Serum gemessenen Konzentration des CrP und der Konzentration des RF im Serum festgestellt werden. Auch die Höhe des anti-CCP-Spiegels korrelierte mit der Höhe des CrP-Spiegels, jedoch schwächer als der RF-Spiegel. Diese Zusammenhänge galten nur unter Einschluss der Patienten, deren RF- und anti-CCP-Spiegeln unterhalb des Cut-offs lagen. Betrachtete man nur die RF-positiven beziehungsweise anti-CCP-positiven Patienten, so konnte lediglich ein Zusammenhang der Höhe des RF-Spiegels mit den Durchschnittswerten der Entzündungsmarker belegt werden. Ein positiver RF- oder anti-CCP-Status ging nicht mit signifikant erhöhten BSG- oder CrP-Werten einher.

Nicht das Vorliegen des RF im Serum an sich war also mit einer höheren entzündlichen Aktivität und ausgeprägteren Erosionen der Gelenkflächen assoziiert, sondern die Höhe der Konzentration des RF im Serum.

Alter und Geschlecht

Das Lebensalter der Patienten beeinflusste die Ausprägung der Gelenkdestruktion nur gering und auch nur im Bereich der Hand. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Schwere der Gelenkzerstörung. Das Alter zeigte keinen Zusammenhang mit der Entzündungsaktivität. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Männer unter einer höheren entzündlichen Aktivität der Erkrankung litten, als die Frauen. Dies spiegelte sich auch in der Therapie wider. Männliche Patienten wurden mit signifikant höheren Prednisolondosen behandelt und erhielten häufiger die potenteren Basistherapeutika.

BSG/CrP und jLS

Die jLS waren bei Patienten mit höheren durchschnittlichen CrP-Spiegeln stärker ausgeprägt, sowohl im Gesamtscore als auch in allen Teilbereichen. Der engste Zusammenhang zeigte sich zwischen der jLS gesamt und dem durchschnittlichen CrP-Spiegel. In den einzelnen Teilbereich des Scores korrelierte die Veränderungen der Hand- und Fingergelenke stärker mit dem CrP-Spiegel als die MTP-Gelenke. Patienten, bei denen die RA in den ersten Jahren eine höhere entzündliche Aktivität hatte, litten unter einer ausgeprägteren Progression der Gelenkdestruktion.

RF/anti-CCP-Ak und jLS

Die Höhe des RF-Spiegels und des anti-CCP-Spiegels korrelierte schwach mit dem Ausmaß der Gelenkdestruktion der MTP-Gelenke, wenn auch die Patienten mit RF- und anti-CCP-Messwerten unterhalb des Cut-offs mit in die Auswertung eingingen. Berücksichtigte man nur die Patienten mit positivem RF- und anti-CCP-Nachweis, so zeigte nur die Höhe der RF-Spiegel einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang mit der JLS der Fingergelenke.

Unterteilte man die Patienten nur nach dem RF-Status, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden werden. Lies man die Höhe des anti-CCP-Spiegels hingegen außer acht und betrachtete nur deren Vorhandensein oder Nichtvorhanden sein, so konnte gezeigt werden, dass sich Patienten mit

anti-CCP-Ak im Ausmaß der Gelenkzerstörung von anti-CCP-negativen Patienten unterschieden. Anti-CCP-positive Patienten hatten höhergradige Destruktionen der MTP-Gelenke, als die Patienten, bei denen keine anti-CCP-Ak nachgewiesen werden konnten.

Bei den Patienten der Gruppe B, die einen positiven anti-CCP-Nachweis und keine RF hatten, zeichnete sich eine Tendenz zu einem ausgeprägteren Handwurzelbefall als bei den Patienten der Gruppen A und C ab. Die MTP-Gelenke waren bei den RF- und anti-CCP-negativen Patienten der Gruppe C signifikant weniger betroffen als die Fußgelenke der Patienten aus den Gruppen A und B. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass sich die Befallsmuster von allein anti-CCP-positiven RA-Patienten, RF-positiven/anti-CCP-positiven Patienten und RF-negativen/anti-CCP-negativen Patienten unterscheiden.

6. Diskussion

Die Betreuung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis verfolgt das Ziel, die weitgehend irreversible Gelenkzerstörung zu vermeiden und das Ausmaß der damit verbundenen Funktionseinschränkungen gering zu halten. Die zunehmende Zahl neu entwickelter krankheitsmodulierender Medikamente ermöglicht es, progressivere Krankheitsverläufe auch aggressiver zu behandeln. Um diese Therapien frühestmöglich einsetzen zu können, aber andererseits nicht unnötig zu verordnen, ist es von entscheidender Bedeutung, zeitnah die Diagnose RA stellen zu können und rechtzeitig die Patienten zu erkennen, bei denen die RA eine ausgeprägte inflammatorische Aktivität und ein hohes erosives Potential hat. Der Verlauf der Rheumatoiden Arthritis ist oft fluktuierend und schwer vorherzusagen. Diese Arbeit ist der Frage nachgegangen, welche bereits in der Praxis messbare Faktoren mit dem Ausmaß der radiologischen Progression in den ersten 5 Erkrankungsjahren zusammenhängen.

6.1. Repräsentativität der Stichprobe

Grundlage der Datenerhebung waren 648 Patienten, die sich zur Behandlung einer RA in der rheumatologischen Ambulanz der FSU Jena vorstellten. Es wurden nur Patienten mit gesicherter RA untersucht, deshalb waren eine noch ungesicherte Diagnose und das Vorliegen von Overlap-Syndromen Ausschlusskriterien vor der weiteren Datenanalyse. Desweiteren beschränkte sich die Auswahl auf Patienten, deren Beschwerden nach 1990 eingesetzt haben, um die initialen Röntgenbilder in guter Qualität vorliegen zu haben. Bei einigen Patienten wurden im Intervall von 3,1-7,4 Jahre nach dem Beschwerdebeginn keine Röntenaufnahmen angefertigt. Um diese Patienten in der Auswertung zu berücksichtigen, hätte das Intervall erweitert werden müssen. Zu Gunsten vergleichbar langer Beobachtungszeiträume unter den Patienten wurde darauf verzichtet, so dass diese Patienten ausgeschlossen wurden. Die zur Therapie der RA verordneten Medikamente sollten vollständig erfasst werden. Deshalb konnten Patienten, die sich erstmals mehr als 2 Jahre nach dem Beschwerdebeginn vorstellten oder unregelmäßig erschienen und Lücken in der Dokumentation der Medikation hatten, nicht berücksichtigt werden. 97

Patienten konnten nach diesem strengen Ausleseverfahren in die Studie eingeschlossen werden.

Das Verhältnis des Anteils der Männer zum Anteil der Frauen lag bei 1:2,3. Das entspricht etwa dem typischen Geschlechterverhältnis bei RA. Epidemiologische Studien zeigen für den europäischen und nordamerikanischen Raum Verhältnisse von Männern zu Frauen zwischen 1:1,7 in Finnland (Hakala et al. 1993) und 1:3,9 in Italien (Cimmino et al. 1998), im Mittel sind Frauen 2,6 mal häufiger von RA betroffen (Guillemin et al. 2005, Gabriel et al. 1999, Symmons et al. 2002). Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt des Beschwerdebeginns 57 Jahre. Damit lag der Alterdurchschnitt etwas unterhalb der in Europa und USA ermittelten Altersgipfel der Neuerkrankungsraten, die für Frauen zwischen 55-64 Jahren und bei Männern zwischen 65-75 Jahren liegen (Symmons 2002). Bei rund 54% der Stichprobe konnte der RF, bei etwa 73% die anti-CCP-Ak nachgewiesen werden. Unter den anti-CCP-positiven waren 73% RF-positiv. Bei 27% konnte weder der RF noch anti-CCP-Ak nachgewiesen werden. Die Prävalenz des mit Latexagglutination nachgewiesenen RF bei RA-Patienten wird mit 47-66% angegeben (Goldbach-Mansky et al. 2000, Schellekens et al. 2000). Die mit dem anti-CCP2-Assay bestimmten anti-CCP-Ak sind bei 41-80% der RA-Patienten zu finden (Mewar et al. 2006, Vallbracht et al. 2004, Rantapaa-Dahlqvist et al. 2003, Goldbach-Mansky et al. 2000, Schellekens et al. 2000).

Die Stichprobe spiegelt damit hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, der Prävalenz des RF und der anti-CCP-Ak die Population der an Rheumatoider Arthritis erkrankten Menschen in Europa und Nordamerika wider. Der Altersdurchschnitt bei Beschwerdebeginn liegt jedoch etwas unterhalb des Altersgipfels der Neuerkrankungsrate.

6.2. Diskussion der Methoden

6.2.1. Laborparameter

CrP und BSG sind etablierte Marker für die entzündliche Aktivität der RA (Donald und Ward 1998). Dennoch müssen auch hier bei der Interpretation der Ergebnisse Faktoren berücksichtigt werden, die die Höhe der BSG und des CrP-Spiegels beeinflusst haben können.

Mit der BSG wird indirekt eine Änderung der Zusammensetzung der Plasmaproteine im Blut gemessen. Nachteile dieser Methode sind die vielfältigen Faktoren neben der eigentlichen Entzündungsaktivität, die die BSG beeinflussen. So ist beispielsweise bei Männern und bei älteren Patienten, die unter RA leiden, die BSG häufig stärker beschleunigt, als es das klinische Bild vermuten ließe (Radovits et al. 2008). Auch bei Gesunden steigt mit dem Alter, ab dem 40. Lebensjahr und besonders nach dem 60. Lebensjahr, die BSG (Osei-Bimpong et al. 2007). Desweiteren ist die BSG bei Nikotinkonsum (Bain 1983), bei einer Anämie (Fahreus 1929), bei Herzinsuffizienz (Maradit-Kremers et al. 2007) und im Verlauf einer Schwangerschaft, zunehmend mit dem Gestationsalter, erhöht (van den Broe und Letsky 2001). Es wird vermutet, dass orale Kontrazeptiva und Steroide einen senkenden Einfluss auf die BSG haben (Dinant et al. 1991). Bain et al. konnten 1983 hingegen bei Gesunden keinen solchen Effekt durch orale Kontrazeptiva nachweisen. Es gibt aber Hinweise darauf, dass orale Kontrazeptiva eine protektive Wirkung sowohl auf das Risiko der Entstehung einer RA, als auch auf die Schwere des Verlaufs haben (Jorgensen et al. 1996, Doran et al. 2004), was folglich mit einer niedrigeren BSG einhergehen kann. Bei der in unserer Arbeit untersuchten Stichprobe war die BSG bei Männern und Frauen nicht signifikant unterschiedlich und zeigte auch keinen Zusammenhang mit dem Alter der Patienten.

Im Gegensatz zur BSG wird die Serumkonzentration des CrP weniger stark durch das Alter, das Geschlecht, Anämie und verschiedene Serumproteine beeinflusst. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass Frauen und ältere Menschen etwas höhere CrP-Spiegel haben (Khera et al. 2005, Wener et al. 2000, McConnell et al. 2002). In unserer Stichprobe ließ sich dieser Effekt nicht zeigen. Der CrP-Spiegel war bei den Männern höher als bei den Frauen.

CrP und BSG sind als Entzündungsparameter auch ein Indikator für das Ansprechen der Patienten auf die verordnete Therapie. Der Einfluss der Medikation auf die Höhe der BSG und des CrP-Spiegels muss in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden.

Der Nachweis der RF erfolgte in unserer Arbeit mit einem turbidimetrisch ausgewerteten Latex-Agglutinationstest. Damit werden vorwiegend IgM-RF nachgewiesen (Roberts-Thomson et al. 1982). In der Literatur findet man verschiedene Aussagen zur Wertigkeit der verschiedenen RF-Isoformen als Prädiktor für die Schwere des Krankheitsverlaufs. Teitsson zeigte für IgA-RF eine engere Assoziation mit der Aktivität der RA als mit IgM-RF (Teitsson 1988). In einer Arbeit von Robbins et al. hingegen schienen die IgM-RF am stärksten mit der klinischen Aktivität zusammenzuhängen, stärker als die IgG-RF (Robbins et al. 1986). Die IgA-RF korrelierten in einer anderen Studie wiederum besser mit der Erkrankungsaktivität als IgG-RF und IgM-RF (Withrington et al. 1984). Tarkowski und Nilsson folgerten in ihrer 1983 publizierte Arbeit, dass alle RF-Isotypen gute Indikatoren für die Aktivität der RA sind (Tarkowski und Nilsson 1983). Ein mit zunehmendem Alter ansteigender RF-Spiegel, insbesondere IgM-RF, konnte in einigen Arbeiten nachgewiesen werden (Hein et al. 1993, Teitsson 1988). Andere Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und den verschiedenen RF-Isotypen (Gioud-Paquet et al. 1987). In unserer Arbeit unterschieden sich RF-negative und RF-positive Patienten hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und der Erkrankungsdauer nicht signifikant voneinander.

Auch die Gruppe der anti-CCP-positiven Patienten unterschied sich in Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer nicht signifikant von der Gruppe der anti-CCP-negativen Patienten. Wie in einigen Studien gezeigt werden konnte, wird die Konzentration der anti-CCP-Ak im Serum weniger durch Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Erkrankungsdauer beeinflusst (Mikuls et al. 2004).

6.2.2. Klinische Scores

Die entzündliche Aktivität der RA kann außer durch laborchemische Untersuchungen auch durch klinische Scores erfasst werden. Zu den Etabliertesten gehören der Ritchie-Index (Ritchie et al. 1968), der Mallya-Score (Mallya und Mace 1981), der Health Assessment Questionnaire (HAQ) (Lubeck et al. 1982), der Disease Activity Score (DAS) (van der Heijde et al. 1990), der vereinfachte DAS 28 (van Gestel et al. 1998), die Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens des ACR (Felson et al. 1993), sowie Kriterien der WHO/ILAR (Boers et al. 1994) und der Simplified Disease Activity Index (SDAI) (Smolen et al. 2003). In dieser Arbeit verzichteten wir auf die Einbeziehung eines solchen Scores, da das CrP sehr gut mit diesen Scores korreliert und als sehr guter Indikator für die Erkrankungsaktivität gilt (Yildirim et al. 2004, Dessein et al. 2004). Problematisch für die Auswertung wären auch die Wertungen der individuell und im Verlauf differenten verwandten Scores gewesen.

6.2.3. Bildgebung

Das Messen der radiologischen Progression durch die Beurteilung von Röntgenbildern und das Erheben eines Scores ist ein standardisiertes Verfahren. Dennoch kommt durch subjektive Einflüsse eine Intra- und Inter-Untersucher-Varianz zustande. Deshalb müssen bei der Interpretation der Ergebnisse einige Fehlerquellen berücksichtigt werden. Bei der Betrachtung von Röntgenbildern kann das Finden von pathologischen Veränderungen erschwert sein, wenn durch falsche Positionierung der Gelenke keine exakte Standardaufnahme gelungen ist. Durch zu hohe oder zu niedrige Belichtung der Platte können kleine Erosionen weniger gut erkannt werden (van der Heijde 1996). Bei der Bewertung der Gelenke mit dem Larsen-Score kann das Wissen um Klinik des Patienten den Blick in die „zu erwartende Richtung“ lenken. Deshalb lagen bei unserer Arbeit den Untersuchern zum Zeitpunkt der Bilderauswertung keine Kenntnisse zum Erkrankungsverlauf, den Laborwerten oder der Medikation vor. Lediglich das Alter und das Geschlecht der Patienten waren bekannt. Da es Abweichungen in der Beurteilung eines Röntgenbildes zwischen verschiedenen Betrachtern geben kann, erfolgte die Anwendung des Scores in Zusammenarbeit mit einem rheumatologisch erfahrenen

Radiologen. Um mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit eine echte Änderung im Larsen-Score feststellen zu können, muss mindestens eine Zunahme von 8 Punkten bei gleichem Betrachter oder von 11 Punkten bei verschiedenen Betrachtern vorliegen (O'Sullivan et al. 1990). Die relative Überbewertung früher Erosionen ist ein gemeinsames Problem der meisten Scores. Eine kleinere Erosion entspricht im Larsen-Score bereits 40 % der Maximalpunktzahl. Werden mehrere Serien im Verlauf bewertet, kann es zu einem Deckeneffekt kommen, dh. wenn anfangs schon mit hoher Punktzahl bewertet wurde, kann im Verlauf eine mögliche Zunahme der Gelenkzerstörung nicht mehr adäquat im Score ausgedrückt werden (Rau und Wassenberg 2003). Der Larsen-Score gilt als weniger sensitiv gegenüber kleinen Veränderungen als der Sharp-Score (van der Heijde 1996). In den Sharp-Score geht auch die Messung der Gelenkspaltverschmälerung ein. Die damit angestrebte Bewertung der Knorpeldestruktion wird jedoch häufig durch Fehlprojektionen und Fehlstellungen verfälscht. Zur Beurteilung der radiologischen Progression wurde für diese Arbeit der Larsen-Score ausgewählt, weil es ein gut validierter, sensitiver und im europäischen Raum der am weitesten verbreitete Score ist. Die kleinste messbare Veränderung wird für den Larsen-Score mit 3,5 % der Maximalscores angegeben (Rau und Wassenberg 2003). Statt des klassischen Larsen-Scores haben wir uns für die 1995 von Larsen entwickelte Modifikation entschieden, weil damit eine differenziertere Bewertung der Handwurzel möglich ist. Außerdem gewährleistet die Modifikation bei wechselnder Bildqualität eine sicherere Zuordnung zum Stadium I, weil auf die Beurteilung der Weichteilschwellung und gelenknahen Osteoporose verzichtet wurde.

6.3. Einfluss der Medikation

6.3.1. Laborparameter

Die Serumspiegel von BSG und CrP fallen unter der Behandlung mit MTX, LEF, AZA, CYA, Biologicals und Prednisolon (Chen et al. 2006b, Hansen et al. 1999). Die Patienten, die mit diesen Medikamenten behandelt wurden (Gruppe II und III), hatten in unserer Arbeit höhere BSG- und CrP-Spiegel als Patienten der Gruppe I, denen „moderatere“ Basistherapeutika verordnet wurden. Die Patienten mit einer höheren täglichen Prednisolondosis hatten signifikant höhere CrP-Spiegel (Daten nicht gezeigt). Eine mögliche Begründung dafür kann zum einen darin liegen, dass Patienten mit einer sehr starken Entzündungsaktivität und damit hoher BSG und hohen CrP-Spiegeln eher einer Basistherapie mit MTX oder Biologicals zugeführt worden sind und häufiger mit höher dosiertem Prednisolon behandelt worden sind als Patienten mit geringerer entzündlicher Aktivität. Das Niveau der Entzündungsparameter wäre somit in den Gruppen II und III insgesamt höher als in Gruppe I und es könnte trotz eines medikamentenbedingten Absenkens der BSG und der CrP-Spiegel höher bleiben als in Gruppe I. Die abgesenkten hohen CrP-Spiegel der häufiger mit höher dosiertem Prednisolon behandelten Patienten könnten also immer noch höher sein als die der anderen Patienten. Zum anderen könnte eine stufenweise Intensivierung der Basistherapie wegen fehlenden Ansprechens auf „moderatere“ Medikamente wie CQN, HCQ oder SSZ und damit fehlenden Absinkens der Entzündungsparameter im Serum eine Ursache sein. In Gruppe I würden damit nur die Patienten bleiben, bei denen BSG und CrP-Spiegel mit einer „moderateren“ Basistherapie gesenkt werden konnten. Die Gruppe II und III hingegen würde die Patienten umfassen, die trotz Behandlung mit CQN, HCQ, SSZ beziehungsweise MTX, LEF, AZA, CYA eine hohe BSG und hohe CrP-Spiegel hatten und deshalb mit MTX etc. (Gruppe II) beziehungsweise Biologicals (Gruppe III) weiterversorgt worden sind.

Die im Serum gemessene Konzentration der RF und der anti-CCP-Ak werden offenbar ebenfalls von verschiedenen Medikamenten beeinflusst. Unter einer Kombinationstherapie mit MTX und Gold werden niedrigere RF-Spiegel gemessen (Alarcon et al. 1990, Olsen et al. 1991). Andere Arbeiten zeigten, dass unter MTX

und Infliximab der Spiegel des RF absinkt, der anti-CCP-Spiegel jedoch konstant bleibt (De Rycke et al. 2005, Caramaschi et al. 2005, Bobbio-Pallavicini et al. 2004). Während einer Therapie mit Etanercept oder Adalimumab nimmt die Konzentration beider Antikörper ab (Chen et al. 2006a, Atzeni et al. 2006).

In unserer Arbeit waren die Patienten mit hohen RF-Spiegeln eher in den Gruppen II und III als in der Gruppe I. Etwas anders verhielt es sich bei der Höhe der anti-CCP-Spiegel. Die tendenziell höchsten anti-CCP-Spiegel hatten die mit Biologicals behandelten Patienten, gefolgt von den Patienten der Gruppe I. Während die mit MTX, LEF, AZA oder CYA behandelten Patienten der Gruppe II eher niedrige anti-CCP-Spiegel hatten. Den Ergebnissen der oben erwähnten Studien folgend hätte man eigentlich erwarten können, dass der RF- und der anti-CCP-Spiegel in den Gruppen II und III niedriger gewesen wäre als in Gruppe I. Dass sich in unserer Untersuchung eine andere Verteilung zeigte, kann damit erklärt werden, dass gerade solche Patienten, die hohe Spiegel dieser Antikörper aufweisen, die als Indikator für schwere Krankheitsverläufe angesehen werden, einer intensiveren Basistherapie zugeführt wurden.

6.3.2. Bildgebung

Es muss auch der Einfluss der Medikation auf die radiologische Progression berücksichtigt werden. Das Fortschreiten der Gelenkzerstörung wird unter der Therapie mit MTX, Prednisolon und Biologicals gebremst (van der Heijde et al. 2006, Smolen et al. 2005, Keystone et al. 2004, Kirwan 1995). Die Patienten unserer Studie mit ausgeprägteren Gelenkdestruktionen wurden häufiger mit Biologicals versorgt und erhielten signifikant höher dosiertes Prednisolon über längere Zeiträume (Daten nicht gezeigt). Die Patienten der Gruppen I und II hatten tendenziell eine geringere Änderung des Larsen-Scores. Man hätte erwarten können, dass die mit Biologicals behandelten Patienten und Patienten mit höherer täglicher Prednisolondosis eine geringere radiologische Progression haben als die anderen Patienten. Dass dem nicht so ist, kann wieder damit begründet werden, dass die Biologicals möglicherweise erst aufgrund der ausgeprägteren Gelenkzerstörung in die Therapie einbezogen worden sind und deren bremsender Effekt auf die radiologische Progression vor der zuvor stattgefundenen starken Progression noch

nicht darstellbar ist. Das gleiche kann auch für die häufigere hochdosierte Prednisolongabe angenommen werden. In vielen Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass unter einer Kombinationstherapie verschiedener Basistherapeutika die radiologische Progression stärker gebremst wird als unter einer Monotherapie (van der Heijde et al. 2006, Smolen et al. 2005, Goekoop-Ruiterman et al. 2005). De Vries-Bouwstra et al. zeigten, dass die Assoziation zwischen einem schnelleren Voranschreiten der Gelenkzerstörung und einem positiven RF- oder anti-CCP-Status nur bei Patienten nachweisbar war, die mit einer sequenziellen Monotherapie behandelt wurden. Patienten, die mit einer effektiven Kombinationstherapie versorgt wurden, hatten auch beim Vorliegen von einem positiven RF- oder anti-CCP-Status ein geringeres Ausmaß der Gelenkzerstörung (de Vries-Bouwstra et al. 2008). 2006 legten Smolen et al. dar, dass unter einer Monotherapie mit MTX die BSG und das CrP als gute Prädiktoren für die radiologische Progression gelten. Aber in Kombination mit Infliximab schreitet die Gelenkzerstörung trotz hoher Entzündungsparameter kaum voran (Smolen et al. 2006). Wir haben in unserer Arbeit auf eine Differenzierung zwischen Mono- und Kombinationstherapie in der Auswertung verzichtet, weil es nicht Anliegen der Studie war, die Effektivität der Therapie zu untersuchen. Van Aken et al. zeigten, dass Patienten mit einem frühen Therapiebeginn auch nach vier Jahren weniger schwere Gelenkdestruktion hatten als Patienten mit verspätetem Einsetzen der Basistherapie. Die Rate der Zunahme der radiologischen Progression zwischen den einzelnen Röntgenaufnahmen nach 1, 2, 3 und 4 Jahren unterschied sich hingegen nicht signifikant (van Aken et al. 2004). Die Zeitdauer, die zwischen dem Beschwerde- und Therapiebeginn vergangen ist (im Schnitt 10 Monate) wurde in unserer Arbeit nicht in die Auswertung einbezogen.

6.4. Zusammenhänge zwischen RF, anti-CCP-Ak und BSG, CrP

Das Vorliegen des RF, ungeachtet der Serumkonzentration, zeigte lediglich eine nicht signifikante Tendenz zu höheren Konzentrationen des CrP, aber keinen signifikanten Zusammenhang mit der BSG. Die Höhe des RF-Spiegels korrelierte hingegen signifikant mit der Höhe des CrP-Spiegels und mit der Höhe der BSG, sowohl bei Betrachtung aller RF-Werte, als auch unter Ausschluss der Werte unterhalb des Cut-offs.

Die Assoziation der anti-CCP-Ak mit der inflammatorischen Aktivität war schwächer als die des RF. Das Vorhandensein der anti-CCP-Ak ging weder mit signifikant höheren CrP-Spiegeln, noch mit einer höheren BSG einher. Die Höhe der anti-CCP-Spiegel korrelierte nur unter Einschluss der Werte, die unterhalb des Cut-offs lagen, mit der CrP-Konzentration.

6.4.1. RF und BSG, CrP

Der positive RF-Status zeigte in unserer Arbeit lediglich eine nicht signifikante Tendenz zu einer höheren Entzündungsaktivität. Auch andere Autoren konnten nur eine schwache Assoziation nachweisen. Fathi et al. untersuchten 60 an RA leidende Patienten auf ihren RF-Status und verglichen die klinische und laborchemische Erkrankungsaktivität in beiden Gruppen. Das Vorliegen von RF war dabei nicht signifikant mit einer höheren inflammatorischen Aktivität verbunden (Fathi et al. 2008). In einer Studie von Eberhardt et al. wurden prospektiv bei 71 Patienten mit gesicherter RA über einen Zeitraum von 2 Jahren der RF-Status und die Entzündungsparameter dokumentiert. Es konnte dabei nur ein schwacher Zusammenhang zwischen RF-Status und Entzündungsaktivität gefunden werden (Eberhardt et al. 1988). In anderen Studien stellte sich hingegen der Zusammenhang zwischen RF-Status und Entzündungsaktivität deutlicher dar. Shin et al. legten 2005 eine Studie vor, in der die inflammatorische Aktivität von 109 RA-Patienten über 2 Jahre gemessen und in Zusammenhang mit dem RF-Status gestellt wurde. Das Vorhandensein von RF war mit einer höheren BSG und höheren CrP-Spiegeln assoziiert (Shin et al. 2005). Kastbom et al. zeigten in einer Studie an 242 Patienten, dass RF-positive Patienten in den ersten drei Jahren eine höhere inflammatorische

Aktivität hatten, sowohl in den Laborparametern als auch in klinischen Scores, als RF-negative Patienten (Kastbom et al. 2004). Im Gegensatz zu den Studien von Shin et al. und Kastbom et al. war der Umfang der Stichprobe in unserer Arbeit kleiner. Der Zeitpunkt der RF-Messung, die in die Auswertung unserer Arbeit einging, war später nach dem Beginn der Beschwerden als bei den anderen genannten Studien. Die Erkrankungsdauer beeinflusst jedoch nicht das Ausmaß des Absinkens des RF im Rahmen des Therapieansprechens (Mikuls et al. 2004). Also scheint dies den schwachen Zusammenhang zwischen positivem RF-Status und inflammatorischer Aktivität, der sich in unserer Arbeit zeigte, nicht zu erklären. Der RF wurde in der Arbeit von Fathi et al., Kastbom et al. wie auch in unserer Untersuchung mit einem Latexagglutinationstest gemessen, so dass die abweichenden Ergebnisse auch nicht auf unterschiedliche Nachweissensitivitäten zurückgeführt werden können.

Der Zusammenhang zwischen der Höhe des RF-Spiegels und der Höhe des CrP-Spiegels beziehungsweise der BSG wurde auch von anderen Autoren beleuchtet. In einer 2002 veröffentlichten Arbeit von Knijff-Dutmer et al. konnte wie auch in unserer Untersuchung ein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des RF-Spiegels und der Spiegel der Entzündungsparameter im Serum nachgewiesen werden (Knijff-Dutmer et al. 2002). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in weiteren Studien (Houssien et al. 1998, van Zeben et al. 1992, Ernst et al. 1988, Teitsson 1988, Gioud-Paquet et al. 1987).

Es finden sich nur wenige Arbeiten, die zu gegensätzlichen Resultaten kommen. Greiner et al. konnten bei 87 Patienten mit gesicherter RA keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des RF-Spiegels und der Höhe der BSG, beziehungsweise des CrP-Spiegels nachweisen. Es wurde allerdings lediglich eine einmalige Messung der Laborwerte berücksichtigt. Die Dauer der Erkrankung bis zu diesem Zeitpunkt wurde nicht berichtet (Greiner et al. 2005). Auch in einer 2005 von Lindqvist et al. publizierten Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem RF-Spiegel und den Entzündungsmarkern gefunden werden. Die Studie umfasste 183 Patienten mit früher RA und dauerte 10 Jahre (Lindqvist et al. 2005). In einer Arbeit von Rudge et al. wurden bei 19 RA-Patienten die Entzündungsmarker und der RF vor und 6 Monate nach einer Goldtherapie gemessen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität und dem RF-Spiegel festgestellt werden (Rudge et al. 1985). Gründe für das abweichende Ergebnis dieser Studien

von unserer Arbeit können, bis auf die Studie von Lindqvist et al., in der geringeren Fallzahl und kürzeren Studiendauer liegen.

6.4.2. Anti-CCP-Ak und BSG, CrP

Die anti-CCP-positiven Patienten unserer Studie hatten keine signifikant höhere entzündliche Aktivität. Diese Aussage wird unterstützt von einer 2008 veröffentlichten Studie, in der 40 RA-Patienten nach ihrem anti-CCP-Status unterteilt und hinsichtlich des CrP, der BSG und klinischer Aspekte verglichen wurden (Serdaroglu et al. 2008). Die Gruppe der anti-CCP-positiven Patienten hatte in dieser Arbeit keine höhere Entzündungsaktivität, weder laborchemisch noch klinisch, als die Gruppe der anti-CCP-negativen Patienten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Van der Helm-Van Mil et al., die bei 454 Patienten mit gesicherter RA anti-CCP und CrP bestimmt haben (van der Helm-van Mil et al. 2005).

Im Gegensatz dazu ließ sich in anderen Arbeiten ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der anti-CCP-Ak und erhöhten Entzündungsparametern nachweisen. Papadopoulos et al. konnten in der oben genannten Studie zeigen, dass anti-CCP-positive Patienten eine stärker beschleunigte BSG hatten, als anti-CCP-negative Patienten. Es wurden dafür 135 RA-Patienten, die einen Erkrankungsverlauf von weniger als einem halben Jahr hatten, in die 6 Jahre dauernde Studie eingeschlossen. Die CrP-Spiegel der beiden Patientengruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander (Papadopoulos et al. 2008). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Fathi et al. und Kastbom et al. in ihren bereits erwähnten Arbeiten. Das Vorliegen der anti-CCP-Ak ging mit signifikant höheren CrP-Spiegeln und einer beschleunigten BSG einher (Fathi et al. 2008, Kastbom et al. 2004). Auch Forslind et al. konnten nachweisen, dass unter den von ihnen untersuchten 379 Patienten, die anti-CCP-Positiven eine höhere BSG und höhere CrP-Spiegel hatten. Die Ergebnisse beruhen auf einmaligen Messungen etwa ein Jahr nach Erkrankungsbeginn (Forslind et al. 2004).

Der Zusammenhang der entzündlichen Aktivität mit dem anti-CCP-Spiegel zeigte sich in unserer Arbeit schwächer als der Zusammenhang mit dem RF-Spiegel. In der Literatur finden sich einige Studien, die eine ähnliche Tendenz zeigen. In der 2008

von Papadopoulos et al. veröffentlichten Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des anti-CCP-Spiegels und der entzündlichen Aktivität nachgewiesen werden. (Papadopoulos et al. 2008). Shovman et al. erhoben von 60 Patienten mit gesicherter RA zu einem einmaligen Zeitpunkt nach 5-10 Jahren Erkrankungsdauer die Serumspiegel von RF, anti-CCP-Ak, CrP und die BSG. Die Höhe des CrP-Spiegels war dabei stärker mit dem RF-Spiegel assoziiert als mit dem anti-CCP-Spiegel (Shovman et al. 2005). Auch in den bereits erwähnten Arbeiten von Greiner et al. und Lindqvist et al., die 2005 publiziert wurden, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem anti-CCP-Spiegel und den Entzündungsmarkern gefunden werden (Greiner et al. 2005, Lindqvist et al. 2005). Im Kontrast dazu steht eine Studie von Del Val del Amo et al. Sie untersuchten 89 Patienten und konnten einen engen Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel der anti-CCP-Ak und dem CrP-Spiegel beziehungsweise der BSG nachweisen (del Val del Amo et al. 2006).

Die Erhebung des anti-CCP-Spiegels erfolgte bei den Studien von Papadopoulos et al., Fathi et al., Kastbom et al. und Forslind et al. etwa 2-4 Jahre nach Beginn der Erkrankung. In unserer Arbeit und in den Studien von Serdaroglu et al. und van der Helm-van Mil et al. hingegen wurde der anti-CCP-Spiegel später, etwa 5-6 Jahre nach Erkrankungsbeginn, gemessen. Dass die Dauer der Erkrankung einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen anti-CCP-Spiegel und Entzündungsaktivität hat, konnten Mikuls et al. zeigen. Sie erhoben von 66 RA-Patienten mit unterschiedlich langer Erkrankungsdauer in einer randomisierten Doppelblind-Studie die anti-CCP-Spiegel bei Studienbeginn und nach einem Jahr. Bei einer kürzeren Erkrankungsdauer spiegelt sich das Therapieansprechen und somit auch die Aktivität der Entzündung stärker im Absinken des anti-CCP-Spiegels wider, als nach langjährigem Krankheitsverlauf (Mikuls et al. 2004). Das könnte eine Erklärung für den, im Gegensatz zu anderen Studien, in unserer Arbeit gezeigten schwachen Zusammenhang des anti-CCP-Status und des Serumspiegels mit der entzündlichen Aktivität sein.

6.5. Zusammenhänge mit der radiologischen Progression

An 97 Patienten mit Rheumatoider Arthritis wurde untersucht, welche Zusammenhänge zwischen der radiologisch sichtbaren Progression der Gelenkzerstörung und der inflammatorischen Aktivität sowie dem RF- und anti-CCP-Status beziehungsweise der Höhe der RF- und anti-CCP-Spiegel bestehen. Die radiologische Progression im Verlauf der ersten 5 Jahre nach dem Beginn der Beschwerden wurde durch die Änderung im modifizierten Larsen-Score pro Jahr dargestellt. Die Entzündungsaktivität, die durch die durchschnittliche Höhe der CrP und BSG-Spiegel repräsentiert wurde, korrelierte sehr gut mit dem Voranschreiten der Gelenkzerstörung. Schwächer waren die Assoziationen zwischen dem RF- und anti-CCP-Status und der Gelenkdestruktion und die Korrelationen zwischen der Höhe der RF- und anti-CCP-Spiegel und der Gelenkdestruktion.

6.5.1. Radiologische Progression und BSG, CrP

Die Änderung im Larsen-Score war am stärksten mit der Höhe des CrP-Spiegels im Verlauf assoziiert. Die höchste Korrelation zeigte sich zwischen dem mittleren CrP-Spiegel im Verlauf und der Änderung im gesamten Larsen-Score. Auch die Veränderungen in den Teilregionen des Scores für die Finger, die Handwurzel, die gesamte Hand und die Füße korrelierten deutlich und hoch signifikant mit der Höhe des mittleren CrP-Spiegels.

Acht grössere Studien konnten in der Literatur gefunden werden, in denen der Zusammenhang zwischen der radiologischen Progression und dem CrP-Spiegel in den Mittelpunkt gestellt worden ist. Unsere Aussage, dass hohe CrP-Spiegel mit stärkerer Progression der Gelenkzerstörung einhergehen, wird gestützt von einer Studie die Jansen et al. 2001 vorlegten. 130 Patienten mit früher RA wurden untersucht. Ein Jahr lang wurden alle 3 Monate CrP und BSG gemessen. Der CrP-Spiegel hing eng mit dem Fortschreiten der Gelenkzerstörung nach einem Jahr zusammen (Jansen et al. 2001). Plant et al. erhoben bei 359 Patienten über 5 Jahre alle 6 Monate den CrP-Spiegel, jedoch nicht die BSG, und dokumentierten die Änderung des Larsen-Scores nach 5 Jahren. Sie fanden einen

Korrelationskoeffizienten von $r=0,50$ (Plant et al. 2000). Ebenfalls über 5 Jahre erstreckte sich die Studie von Uhlig et al., bei der sich 182 Patienten jeweils nach 1, 2 und 5 Jahren vorstellten und unter anderem das CrP, die BSG und der Sharp-Score bestimmt wurden. Der Zusammenhang zwischen CrP-Spiegel und Progression der Gelenkzerstörung fiel jedoch schwächer aus (Uhlig et al. 2000). Van Leeuwen et al. untersuchten die radiologische Progression von 149 Patienten innerhalb von 3 Jahren und stellten sie verschiedenen Verlaufsparemtern gegenüber. Der CrP-Spiegel korrelierte stark mit dem Fortschreiten der Gelenkdestruktion (van Leeuwen et al. 1994). Einen schwächeren Zusammenhang ($r=0,33$) zwischen der Änderung des Larsen-Scores und dem CrP-Spiegel im Verlauf fanden Hassel et al. 1993 als sie 127 Patienten über 7 Jahre untersuchten, wobei die Entzündungsparameter einmal im Jahr gemessen wurden (Hassell et al. 1993). Die Studien, die Möttöten et al. 1988 vorstellten, umfasste 56 Patienten, die über 2 Jahre beobachtet wurden. Im halbjährlichen Abstand wurden die Entzündungsparameter gemessen. Die Änderung des Larsen-Scores, die nach 6, 12, 18 und 24 Monaten bestimmt wurde, zeigte einen schwachen Zusammenhang ($r=0,29$) mit der radiologischen Progression (Möttönen 1988). Die Ergebnisse der Studie von Dawes et al., bei der an nur drei Messzeitpunkten innerhalb von einem Jahr (nach 0, 6 und 12 Monaten) CrP, BSG und der Larsen-Score erfasst wurden, zeigen ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen dem CrP-Spiegel und der radiologischen Progression (Dawes et al. 1986). Amos et al. verwendeten 1977 für ihre Arbeit keinen der heute etablierten radiologischen Scores, sondern sie erhoben die Anzahl der deutlichen Erosionen um das Ausmaß der Gelenkzerstörung zu beschreiben. Den Score, den Sharp 1971 vorschlug hielten sie für zu umfangreich und der Larsen-Score wurde erst ein halbes Jahr später, im Juli 1977, veröffentlicht. Das CrP und die BSG wurden ein Jahr lang alle 6-8 Wochen gemessen. Die Patienten wurden nach Anzahl der Erosionen und durchschnittlicher Höhe der Entzündungsparameter in je vier Gruppen eingeteilt. Mit dem Chi-Quadrat-Test konnte auch hier ein positiver Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Gelenkzerstörung und Höhe des CrP-Spiegels im Verlauf gezeigt (Amos et al. 1977).

Eine Arbeit von Kaltenhäuser et al. konnte den Einfluss der inflammatorischen Aktivität auf die radiologische Progression nicht bestätigen. Sie untersuchten 87 Patienten über 2-4 Jahre. Die im halbjährlichen Abstand angefertigten Röntgenaufnahmen wurden mit dem Larsen-Score ausgewertet. Im

Regressionsmodell zeigten sie, dass nicht die klinischen oder laborchemischen Parameter der Erkrankungsaktivität, sondern das Vorliegen von SE-positiven DR4-Allelen und RF den Anstieg des Larsen-Scores beeinflussen (Kaltenhäuser et al. 2001). Der geringe Stichprobenumfang und die kurze Studiendauer können eine Ursache für die von der allgemeinen Tendenz abweichenden Ergebnisse der Arbeit von Kaltenhäuser et al. sein.

In keiner dieser vorgestellten Studien wurden die Entzündungsparameter mit einer so hohen Dichte an Messzeitpunkten, im Schnitt alle 8 Wochen, im Verlauf von 5 Jahren untersucht, wie in unserer Arbeit. Die Korrelation des CrP-Spiegels mit der radiologischen Progression war in keiner dieser Studien, mit Ausnahme der Arbeit von Plant et al., so deutlich, wie in unserer Untersuchung.

In unserer Arbeit korrelierte die durchschnittliche BSG deutlich schwächer mit der radiologischen Progression als die Höhe des CrP-Spiegels.

Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren beschrieben (van Leeuwen et al. 1994). Plant et al. verzichteten aus diesem Grund in ihrer 2000 veröffentlichten Studie auf die Erhebung der BSG. Amos et al. vermuteten bereits, dass das CrP den größeren Teil an Information über die entzündliche Aktivität beiträgt, als die BSG. Sie empfahlen aber noch die Kombination der CrP und BSG-Messung. Neuere Studien sprechen eher dafür, dass die Messung der BSG zusätzlich zur Bestimmung des CrP keinen weiteren Nutzen bringt, weder bei der Beurteilung der Erkrankungsaktivität, noch bei der Prognose der radiologischen Progression (Plant 1996). Die Messung des CrP sollte die BSG-Bestimmung bei der Beurteilung der Erkrankungsaktivität ersetzen, postulierten auch Deodhar et al., weil das CrP rascher reagierte und sowohl sensitiver als auch spezifischer als die BSG sei (Deodhar 1989).

In einigen der oben beschriebenen Studien stellte sich die Aussagekraft der BSG zur Progression der Gelenkzerstörung höher als die Aussagekraft des CrP-Spiegels dar (Uhlig et al. 2000, Hassell et al. 1993, Möttönen 1988). Die in diesen drei Studien untersuchten Patienten sind mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 50 Jahren jünger als die Patienten in unserer Arbeit und jünger als die Patienten in den Studien von Jansen et al., Plant et al., Dawes et al. und Amos et al. Darin könnte man eine mögliche Ursache für die unterschiedliche Stärke der ermittelten Zusammenhänge zwischen der BSG und der radiologischen Progression sehen, denn mit

zunehmenden Alter steigt auch die BSG, unabhängig von entzündlichen Erkrankungen (Radovits et al. 2008, Osei-Bimpong et al. 2007). Außerdem war der Stichprobenumfang und die Studiendauer in der Arbeit von Möttönen geringer als in unserer Untersuchung.

6.5.2. Radiologische Progression und RF, anti-CCP-Ak

Es konnte eine signifikante Korrelation sowohl zwischen den RF-Spiegeln, als auch zwischen den anti-CCP-Spiegeln aller Patienten und der radiologischen Progression im Bereich der Füße gezeigt werden. Die Zusammenhänge sind jeweils eher schwach, wobei die Höhe des RF-Spiegels stärker mit der jährlichen Änderung des Larsen-Scores korrelierte als die Höhe des anti-CCP-Spiegels. Zudem zeigte sich noch eine Tendenz zwischen den RF-Spiegeln aller Patienten und der jLS der Finger, die jedoch nicht signifikant war. Dieser leichte Unterschied zwischen RF und anti-CCP-Ak im Bezug auf den Zusammenhang mit der radiologischen Progression wurde durch den Ausschluss der RF-negativen beziehungsweise anti-CCP-negativen Patienten aus der Berechnung noch verstärkt. Die größte Korrelation zwischen der jährlichen Änderung des Larsen-Scores und den gemessenen Antikörpern zeigte sich zwischen der Höhe der positiven RF-Spiegel und der jLS im Bereich der Finger. Betrachtete man die Spiegelhöhen des anti-CCP-Ak lediglich bei den anti-CCP-positiven Patienten, konnte weder eine Tendenz noch ein signifikanter Zusammenhang mit der jLS gefunden werden.

Wurden der RF- und anti-CCP-Status als dichotome Variable mit der radiologischen Progression in Beziehung gesetzt, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen positivem anti-CCP-Status und einer stärkeren jLS im Bereich der Füße festgestellt werden. Hingegen zeigte sich zwischen RF-positiven und RF-negativen Patienten kein signifikanter Unterschied in der jLS.

Die enge Assoziation des RFs mit der radiologischen Progression konnte auch in den bereits erwähnten Arbeiten von Fathi et al., Knijff-Dutmer et al., Kaltenhäuser et al. und Uhlig et al. nachgewiesen werden (Fathi et al. 2008, Knijff-Dutmer et al. 2002, Kaltenhäuser et al. 2001, Uhlig et al. 2000). Die im folgenden Absatz genannten Arbeiten beinhalteten keinen Vergleich mit den anti-CCP-Ak. Vittecoq et al.

untersuchten die Entwicklung der Gelenkdestruktion an 91 Patienten, die weniger als 2 Jahre unter RA litten, über einen Zeitraum von 3 Jahren. Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass die Änderung des Sharp-Scores am stärksten durch den positiven RF-Status beeinflusst wurde. AKA, APF und Antikörper gegen verschiedene citrullinierte Peptide bestimmten die radiologische Progression nicht (Vittecoq et al. 2003). In einer Studie von Pease et al. wurden Patienten mit früh- und spät einsetzender RA verglichen. Das Vorhandensein von RF war in beiden Gruppen am deutlichsten mit erosiven Verläufen verbunden, gefolgt von HLA-DR4 (Pease et al. 1999). Auch Houssien et al. konnten in einer Studie an 140 Patienten den Zusammenhang zwischen positivem RF-Status und schwererer Gelenkzerstörung nachweisen (Houssien et al. 1998). Vergleichbare Studien von Plant et al., Van der Heide et al., Hein et al., Van Zeben et al. und Eberhardt et al. lieferte ähnliche Resultate (Plant et al. 1998, van der Heide et al. 1995, Hein et al. 1993, van Zeben et al. 1992, Eberhardt et al. 1990).

Vencovsky et al. unterteilten die 104 von ihnen untersuchten Patienten nach einer Röntgenserie, die 2 Jahre nach Studienbeginn erstellt wurde, in eine Gruppe mit erosiver RA und eine Gruppe mit nicht-erosiver RA. Außerdem wurde die Änderung des Larsen-Scores nach 2 Jahren dokumentiert. Die initial gemessenen RF- und anti-CCP-Spiegel waren in der Gruppe mit erosiver RA signifikant höher. Die Patienten mit einer Zunahme im Larsen-Score, insbesondere jene mit einer starken Zunahme, hatten ebenfalls signifikant höhere RF- und anti-CCP-Spiegel. Die Enge des Zusammenhangs zwischen dem RF beziehungsweise den anti-CCP-Ak und der Gelenkzerstörung unterschied sich dabei nicht wesentlich (Vencovsky et al. 2003). In der Studie von Kroot et al. war der RF, wie auch in unserer Arbeit, ein stärkerer Prädiktor für die radiologische Progression als die anti-CCP-Ak (Kroot et al. 2000). In der Arbeit wurden 173 Patienten mit neu aufgetretener RA prospektiv über einen Zeitraum von 6 Jahren untersucht. Das Voranschreiten der Gelenkzerstörung wurde nach 3 und nach 6 Jahren mit dem Sharp-Score erfasst. Die Spiegel von RF und anti-CCP-Ak wurden zu Studienbeginn gemessen. In der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich, dass ein positiver IgM-RF-Status den größten Einfluss auf das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Zunahme der Gelenkdestruktion nach 3 und nach 6 Jahren hatte. Der Einfluss des Vorliegens der anti-CCP-Ak zeigte sich lediglich auf die radiologische Progression nach 6 Jahren und war vergleichsweise schwächer. Auch in einer Arbeit von Meyer et al., in der 99

Patienten über 5 Jahre untersucht wurden, zeigte sich, dass ein positiver anti-CCP-Status bei Erkrankungsbeginn nicht mit erosiveren Verläufen korreliert. Hingegen erwies sich das Vorliegen von anti-CCP-Ak nach 3 Jahren als guter Prädiktor für die radiologische Progression. Der Einfluss des positiven RF-Status auf die Gelenkzerstörung war nicht signifikant (Meyer et al. 2006).

Diese Tendenz spiegelt sich auch in der Mehrzahl der in der Literatur zu findenden Studien, die sich mit der Prognose der radiologischen Progression anhand verschiedener Autoantikörper-Spiegel auseinandersetzten, wider. Shovman et al. teilten 60 Patienten anhand einer Röntgenaufnahme, die 5-10 Jahre nach Erkrankungsbeginn angefertigt wurde, in eine Gruppe mit erosiver RA oder nicht-erosiver RA ein. Sie konnten zeigen, dass die anti-CCP-Ak einen größeren positiven und negativen Vorhersagewert für einen erosiven Verlauf haben, als der RF (Shovman et al. 2005). Auch Van Gaalen et al. konnten nachweisen, dass anti-CCP-Ak ein guter Prädiktor für die radiologische Progression sind (van Gaalen et al. 2004b). In ihre Studie wurde 4 Jahre lang die Entwicklung der Gelenkdestruktion von 268 Patienten mit neu aufgetretener RA untersucht. Die ausgeprägtesten Änderungen traten beim anti-CCP-positiven Patienten auf. Zu ähnlichen Ergebnisse kamen Forslind et al., mit ihrer oben erwähnten Studie. Die anti-CCP-Ak hatten einen stärkeren Einfluss auf die Änderung des Larsen-Scores nach 2 Jahren als die RF (Forslind et al. 2004). Eine vergleichbare Arbeit, die Meyer et al. 2003 publizierten, kam zu dem gleichen Schluss. Sie ermittelten bei 133 Patienten die Änderung des Sharp-Scores nach 3 und 5 Jahren und identifizierten das Vorliegen von anti-CCP-Ak als stärksten Prädiktor der radiologischen Progression (Meyer et al. 2003).

Weshalb in unserer Arbeit der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von anti-CCP-Ak und einer ausgeprägteren Gelenkdestruktion im Gegensatz zu den fünf gerade genannten Studien nicht deutlich geworden ist, verbleibt letztlich unklar. Hinsichtlich des Alters, der Geschlechtsverteilung und der Häufigkeit des Vorkommens des RF und der anti-CCP-Ak unterscheidet sich unserer Stichprobe nicht wesentlich von den erwähnten Studien.

Die Ergebnisse unserer Arbeit lassen die Vermutung aufkommen, dass sich die Befallsmuster in Abhängigkeit vom Vorliegen der RF und der anti-CCP-Antikörper unterscheiden. Wie bereits erwähnt, hatten die Patienten mit positivem anti-CCP-Status oder positivem RF-Status im Bereich der MTP-Gelenke die stärkste

radiologische Progression. Teilt man die Patienten nach dem Vorhandensein beider Antikörper in die Gruppen von RF-positiv/anti-CCP-positiv, RF-negativ/anti-CCP-positiv und RF-negativ/anti-CCP-negativ ein, so zeigten sich ebenfalls Unterschiede in der bevorzugten Lokalisation der Gelenkzerstörung. Die RF-negativen Patienten, bei denen anti-CCP-Ak nachgewiesen wurden, hatten eine stärkere radiologische Progression im Bereich der Handwurzel als die RF-negativen/anti-CCP-negativen Patienten und die RF-positiven/anti-CCP-positiven Patienten. Die MTP-Gelenke von RF-negativen/anti-CCP-negativen Patienten wiesen signifikant weniger Destruktionen auf

Unterschiede im Befallsmuster zwischen RF-positiven und RF-negativen Patienten konnten auch andere Autoren zeigen. Plant et al. erhoben bei 114 Patienten mit früher RA den Sharp-Score nach 1, 2, 5 und 8 Jahren. Sie konnten feststellen, dass die RA in den MTP-Gelenken initial progressiver verläuft als im Bereich der Hände, jedoch früher ein niedrigeres Plateau erreicht. Die RF-Spiegel waren bei den Patienten mit progressiveren Verläufen höher (Plant et al. 1998). Panayi publizierten 1987 eine Fallkontrollstudie, in der 50 seronegative RA-Patienten mit 50 Seropositiven verglichen wurden. Am deutlichsten zeigte sich die stärkere Gelenkdestruktion bei positivem RF-Status im Bereich der MTP-Gelenke. Der Befall der Handwurzel war nicht signifikant unterschiedlich (Panayi et al. 1987). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Edelman und Russel in einer Studie an 30 RF-negativen und 30 RF-positiven Patienten. Auch sie konnten nur im Bereich der MTP-Gelenke einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen finden (Edelman und Russell 1983).

Einen verschieden schweren Befall der Handwurzel in Abhängigkeit vom RF-Status konnten Plant et al., Panayi et al., Edelman und Russel nicht nachweisen. Auch in unserer Arbeit ergab der Vergleich der Patienten allein nach dem RF-Status keinen signifikanten Unterschied in diesem Bereich. Erst die Einteilung der Patienten nach dem RF- und dem anti-CCP-Status zeigte die ausgeprägtere radiologische Progression im Bereich der Handwurzel bei RF-negativen/anti-CCP-positiven Patienten.

Im Hinblick auf den anti-CCP-Status konnten in der bisher publizierten Literatur keine Aussagen zur radiologischen Progression in den einzelnen Teilbereichen gefunden

werden. Plant et al., Panayi et al., Edelman und Russel haben in ihren genannten Arbeiten die anti-CCP-Ak nicht untersucht. In den anderen zuvor erwähnten Studien, die die anti-CCP-Ak berücksichtigten, wurde nicht zwischen den verschiedenen Gelenkregionen differenziert, sondern die Gesamtscores ausgewertet.

In unserer Arbeit wurden gezielt die Teilbereiche des Larsen-Scores betrachtet und der Zusammenhang mit dem RF und den anti-CCP-Status untersucht.

Möglicherweise sind die Unterschiede im Befallsmuster, die unsere Ergebnisse vermitteln, Hinweise auf differente „Subtypen“ der RA. Westwood et al. formulierten die Frage, ob es sich bei RF-negativer und RF-positiver RA um verschiedene Entitäten handeln könnte, da Medikamente wie Rituximab, die eine Depletion von B-Lymphozyten bewirken, vor allem bei RF-positiven Patienten anschlagen (Westwood et al. 2006). Abweichungen zwischen RF-positiven und RF-negativen Patienten bestehen auch in Beziehung zum Vorhandensein der SE-Allele (Prokunina et al. 2004). Mit der weiteren Klärung der Pathogenese der RA erweisen sich die Unterschiede zwischen möglichen „Subtypen“ der RA vielleicht als bedeutsam, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung gezielter therapeutischer Ansätze, um der inflammatorischen Aktivität noch effektiver entgegenwirken zu können und den Prozess der Gelenkdestruktion aufzuhalten.

7. Schlussfolgerung

In der langjährigen Betreuung von Patienten mit RA kommt es darauf an, Verläufe mit einer ausgeprägten inflammatorischen Aktivität und einem hohen erosiven Potential zu erkennen, um dem Fortschreiten der Gelenkdestruktion entgegenwirken zu können. Dabei können der Nachweis der anti-CCP-Ak und die Verlaufskontrolle des RF-Spiegels Hinweise liefern. Deren Bedeutung wird aber übertroffen von der Aussagekraft regelmäßig gemessener CrP-Spiegel.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Progression der radiologisch sichtbaren Gelenkzerstörung einer RA im Verlauf der ersten fünf Jahre in erster Linie mit der Höhe des CrP-Spiegels im Serum zusammenhängt, der als Marker für die entzündliche Aktivität der RA gilt.

Die radiologische Progression steht enger mit der Höhe des CrP-Spiegels im Verlauf in Beziehung als mit der BSG, dem RF, den anti-CCP-Ak, dem Alter oder dem Geschlecht. Die Patienten mit durchschnittlich höheren CrP-Spiegeln leiden unter stärkeren Gelenkdestruktionen als Patienten, deren CrP-Spiegel sich in der Nähe des Normbereichs halten.

Der Nachweis des RF und der anti-CCP-Ak hat seine Stärke weniger in der Verlaufskontrolle als vielmehr in der Diagnostik und Prognoseabschätzung. Der RF- und anti-CCP-Nachweis können als Diagnosemarker helfen, eine RA von anderen rheumatischen Erkrankungen zu differenzieren. Ein positiver RF- oder anti-CCP-Status ist auch ein Prognoseparameter, der einen Hinweis auf eine höhere inflammatorische Aktivität und ein größeres erosives Potential der RA geben kann.

Das Vorliegen des RF und der anti-CCP-Ak kann auch mit unterschiedlichen Befallsmustern einhergehen. Die Ergebnisse unserer Arbeit lassen erstmalig vermuten, dass RF- bzw. anti-CCP-Status einen Einfluss auf den Befall einzelner Gelenkregionen haben. Andere Studien, die den Zusammenhang zwischen anti-CCP-Ak und der radiologischen Progression untersuchten, befassten sich nicht mit unterschiedlichen Gelenkregionen, sondern bewerteten die Gesamtscores. Eine mögliche Bedeutung dieser Unterschiede in der Gelenkdestruktion beim Vorliegen des RF oder der anti-CCP-Ak kann sich vielleicht bei der weiteren Klärung der Pathogenese der RA erweisen.

Letztlich macht unsere Arbeit deutlich, dass neben den neueren diagnostischen Methoden wie der Bestimmung der anti-CCP-Ak, die enge Verlaufskontrolle des CrP-Spiegels immer noch von entscheidender Bedeutung bei der Betreuung von RA-Patienten ist. Der CrP-Spiegel erlaubt eine gute Beurteilung der Entzündungsaktivität. Damit kann das Anschlagen der aktuellen Therapie geprüft und gegebenenfalls die Intensität angepasst werden. Ein in normale Bereiche abgesenkter CrP-Spiegel kann in der Regel als Hinweis für ein abgeschwächeres oder aufgehaltenes Voranschreiten der Gelenkdestruktion gewertet werden. Weniger stark ausgeprägte Gelenkzerstörungen bedeuten eine bessere Funktionalität, weniger Behinderung im Alltag und damit eine stärkere soziale Eigenständigkeit und eine höhere Lebensqualität.

8. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Längsschnittstudie war es, den Zusammenhang zwischen den Entzündungsparametern Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktivem Protein (CrP), dem Rheumafaktor (RF), den Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Peptide (anti-CCP-Ak) und der radiologischen Progression im Verlauf der ersten 5 Jahre einer Rheumatoiden Arthritis (RA) zu untersuchen.

Fragestellung

Es sollten folgende Fragen geklärt werden:

Hängt das Vorliegen und die erhöhte Serumkonzentration des RF beziehungsweise der anti-CCP-Ak mit einer ausgeprägteren inflammatorischen Aktivität der RA zusammen?

Welchen Einfluss haben das Alter, das Geschlecht und die Basistherapie auf die Höhe der Entzündungsparameter und die Höhe des RF- beziehungsweise des anti-CCP-Spiegels?

Ist ein schwererer Verlauf der Gelenkdestruktion mit einer beschleunigten BSG und einem erhöhten CrP-Spiegel verbunden?

Geht eine stärkere radiologische Progression mit einem positiven RF- beziehungsweise anti-CCP-Status und einem höheren RF-Spiegel beziehungsweise anti-CCP-Spiegel einher?

Gibt es Unterschiede im Befallsmuster im Zusammenhang mit dem Vorhandensein von RF oder anti-CCP-Ak?

Patienten und Methoden

97 Patienten mit neu aufgetretener RA wurden in die Studie eingeschlossen und ihr Erkrankungsverlauf über einen Zeitraum von etwa 5 Jahren beobachtet. Als Maß für die entzündliche Aktivität wurden die Messungen der BSG und des CrP-Spiegels erfasst. Für jeden Patienten wurde der Mittelwert der BSG und des CrP-Spiegels über den Beobachtungszeitraum berechnet. Die Serumkonzentration des RF und der anti-CCP-Ak wurden dokumentiert. Die Gelenkzerstörung im Verlauf der 5 Jahre wurde mit dem Larsen-Score (Modifikation von 1995) beurteilt. Die radiologische Progression wurde mit der Änderung des Larsen-Scores pro Jahr ausgedrückt. Die antirheumatische Therapie wurde berücksichtigt.

Ergebnisse

Der Altersdurchschnitt unserer Patienten lag bei 57 Jahren, 70,1% waren Frauen, der RF konnte bei 53,6%, die anti-CCP-Ak bei 73,2% der Patienten nachgewiesen werden. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der im Serum gemessenen Konzentration des CrP und des RF-Spiegels festgestellt werden ($r=0,29$, $p=0,004$). Auch die Höhe des anti-CCP-Spiegels korrelierte signifikant mit der CrP-Konzentration, doch dieser Zusammenhang war schwächer als beim RF. Ein positiver RF-Status oder anti-CCP-Status ging nicht mit signifikant höheren Entzündungsparametern einher. Es konnte gezeigt werden, dass Männer unter einer ausgeprägteren inflammatorischen Aktivität litten als Frauen. Das Alter der Patienten korrelierte nicht mit der Entzündungsaktivität und der Konzentration des RF oder anti-CCP-Ak.

Bezüglich der radiologischen Progredienz zeigte sich der engste Zusammenhang zwischen der jährlichen Änderung des Larsen-Scores (jLS) und dem CrP-Spiegel ($r=0,50$, $p<0,001$). Patienten, die in den ersten Jahren eine höhere entzündliche Aktivität hatten, litten unter einer ausgeprägteren Progression der Gelenkdestruktion. Bei den RF-positiven Patienten konnte ein tendenzieller Zusammenhang zwischen der Konzentration des RF und der jLS gefunden werden ($r=0,26$, $p=0,06$).

Die Auswertung der radiologischen Progredienz in den einzelnen Gelenkregionen erbrachte differente Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen von RF bzw. anti-CCP-Ak und bevorzugten Lokalisationen der Gelenkdestruktion. Die Konzentration des RF und der anti-CCP-Ak korrelierte signifikant mit der jLS der Füße. Ein positiver RF oder anti-CCP-Status ging mit einer stärkeren jLS der Füße einher. Patienten, bei denen einer oder beide Antikörper vorlagen, hatten eine signifikant höhere jLS der Füße als RF-negative/anti-CCP-negative Patienten. Der Befall der Handwurzel war bei allein anti-CCP-positiven Patienten tendenziell ausgeprägter als bei Patienten, bei denen beide oder keiner der beiden Antikörper nachgewiesen werden konnten.

Schlussfolgerung

Hohe RF- und anti-CCP-Spiegel sind ein Risikofaktor für eine stärkere inflammatorische Aktivität und, zumindest im Bereich der Füße, für eine ausgeprägtere Gelenkdestruktion. Die Auswertung der radiologischen Progression in den einzelnen Teilbereichen der befallenen Skelettanteile, die in vorangegangenen

Studien wenig beleuchtet wurde, lässt die Vermutung aufkommen, dass sich die Befallsmuster von RF-negativen/anti-CCP-positiven, RF-positiven/anti-CCP-positiven und RF-negativen/anti-CCP-negativen Patienten unterscheiden, was mögliche Rückschlüsse auf differente Pathogenesemechanismen bzw. differente Subgruppen der RA zulässt.

Letztlich macht diese Arbeit deutlich, dass die radiologische Progression in den ersten 5 Jahren am stärksten mit dem mittleren CrP-Spiegel zusammenhängt. Die engmaschige Verlaufskontrolle des CrP-Spiegels hat deshalb in der Betreuung von RA-Patienten auch heute, neben neueren diagnostischen Methoden wie der Bestimmung der anti-CCP-Ak, einen hohen Stellenwert. Ein in normale Bereiche abgesenkter CrP-Spiegel kann in der Regel als Hinweis auf eine reduzierte Gelenkdestruktion gewertet werden. Ein geringeres Ausmaß der Gelenkzerstörungen bedeuten eine bessere Funktionalität, eine stärkere soziale Eigenständigkeit und eine höhere Lebensqualität.

9. Literatur

- Alarcon GS, Schrohenloher RE, Bartolucci AA, Ward JR, Williams HJ, Koopman WJ. 1990. Suppression of rheumatoid factor production by methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Evidence for differential influences of therapy and clinical status on IgM and IgA rheumatoid factor expression. *Arthritis Rheum*, 33 (8):1156-1161.
- Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, Crockson AP, McConkey B. 1977. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J*, 1 (6055):195-197.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 31 (3):315-324.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, de Portu S, Cecchini G, Cruini C, Carrabba M, Meroni PL. 2006. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther*, 8 (1):R3.
- Bain BJ. 1983. Some influences on the ESR and the fibrinogen level in healthy subjects. *Clin Lab Haematol*, 5 (1):45-54.
- Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. 2002. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford)*, 41 (7):809-814.
- Baumann H, Jahreis GP, Morella KK, Won KA, Pruitt SC, Jones VE, Prowse KR. 1991. Transcriptional regulation through cytokine and glucocorticoid response elements of rat acute phase plasma protein genes by C/EBP and JunB. *J Biol Chem*, 266 (30):20390-20399.
- Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalu S, Bugatti S, Montecucco C. 2004. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther*, 6 (3):R264-272.
- Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP, Smolen JS, Khaltsev N, Muirden KD. 1994. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol Suppl*, 41:86-89.
- Böttcher J, Pfeil A, Rosholm A, Petrovitch A, Seidl BE, Malich A, Schafer ML, Kramer A, Mentzel HJ, Lehmann G, Hein G, Kaiser WA. 2005. Digital X-ray radiogrammetry combined with semiautomated analysis of joint space widths as a new diagnostic approach in rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Rheum*, 52 (12):3850-3859.
- Burastero SE, Casali P, Wilder RL, Notkins AL. 1988. Monoreactive high affinity and polyreactive low affinity rheumatoid factors are produced by CD5+ B cells from patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*, 168 (6):1979-1992.
- Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A, Volpe A, Bambara LM. 2005. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatol Int*, 26 (1):58-62.
- Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhira S, Yamamoto K. 2005. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 44 (1):40-50.

- Chen HA, Lin KC, Chen CH, Liao HT, Wang HP, Chang HN, Tsai CY, Chou CT. 2006a. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 65 (1):35-39.
- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. 2006b. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*, 10 (42):iii-iv, xi-xiii, 1-229.
- Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S. 1998. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis*, 57 (5):315-318.
- Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, Meyer O, Sany J, Daures JP, Dubois A. 2001. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum*, 44 (8):1736-1743.
- Crockson RA, Crockson AP. 1974. Relationship of the erythrocyte sedimentation rate to viscosity and plasma proteins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 33 (1):53-56.
- Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Lawton A, Shadforth MF. 1986. Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br J Rheumatol*, 25 (1):44-49.
- De Rycke L, Verhelst X, Kruithof E, Van den Bosch F, Hoffman IE, Veys EM, De Keyser F. 2005. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 64 (2):299-302.
- De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L, Lebeer K, Wyns B, Vincent C, Mielants H, Boullart L, Serre G, Veys EM, De Keyser F. 2004. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis*, 63 (12):1587-1593.
- de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, Schreuder GM, Ewals JA, Terwiel JP, Roday HK, Kerstens PJ, Toes RE, de Vries RR, Breedveld FC, Dijkmans BA, Huizinga TW, Allaart CF. 2008. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum*, 58 (5):1293-1298.
- del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. 2006. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol*, 24 (3):281-286.
- Deodhar SD. 1989. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med*, 56 (2):126-130.
- Despres N, Boire G, Lopez-Longo FJ, Menard HA. 1994. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 21 (6):1027-1033.
- Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. 2004. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 31 (6):1095-1097.
- Dinant GJ, Knottnerus JA, Van Wersch JW. 1991. Discriminating ability of the erythrocyte sedimentation rate: a prospective study in general practice. *Br J Gen Pract*, 41 (350):365-370.
- Donald F, Ward MM. 1998. Evaluative laboratory testing practices of United States rheumatologists. *Arthritis Rheum*, 41 (4):725-729.
- Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. 2004. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol*, 31 (2):207-213.

- Eberhardt KB, Svensson B, Truedsson L, Wollheim FA. 1988. The occurrence of rheumatoid factor isotypes in early definite rheumatoid arthritis--no relationship with erosions or disease activity. *J Rheumatol*, 15 (7):1070-1074.
- Eberhardt KB, Truedsson L, Pettersson H, Svensson B, Stigsson L, Eberhardt JL, Wollheim FA. 1990. Disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: relation to IgG, IgA, and IgM rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*, 49 (11):906-909.
- Edelman J, Russell AS. 1983. A comparison of patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 3 (1):47-48.
- Ernst E, Espersen GT, Andersen MV, Grunnet N. 1988. RF-classes (IgM, IgG, IgA) in a group of highly active RA-patients in relation to disease activity and treatment. *Scand J Rheumatol Suppl*, 75:250-255.
- Fahreus R. 1929. The suspension stability of the blood. *Physiol Rev*, (9):241-274.
- Fathi NA, Ezz-Eldin AM, Mosad E, Bakry RM, Hamed HB, Ahmed S, Mahmoud M, Rashed HA, Abdullah F. 2008. Diagnostic performance and predictive value of rheumatoid factor, anti- cyclic -citrullinated peptide antibodies and HLA-DRB1 locus genes in rheumatoid arthritis. *Int Arch Med*, 1 (1):20.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. 1993. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*, 36 (6):729-740.
- Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B. 2004. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*, 63 (9):1090-1095.
- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. 1999. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum*, 42 (3):415-420.
- Gambino R. 1997. C-reactive protein--undervalued, underutilized. *Clin Chem*, 43 (11):2017-2018.
- Genant HK. 1983. Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med*, 75 (6A):35-47.
- Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. 1982. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med*, 27:345-372.
- Gioud-Paquet M, Auvinet M, Raffin T, Girard P, Bouvier M, Lejeune E, Monier JC. 1987. IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 46 (1):65-71.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Ronda HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. 2005. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 52 (11):3381-3390.
- Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, Steiner G, Rosen A, Zhang C, Menard HA, Zhou ZJ, Palosuo T, Van Venrooij WJ, Wilder RL, Klippel JH, Schumacher HR, Jr., El-Gabalawy HS. 2000. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res*, 2 (3):236-243.
- Gotschlich EC. 1989. C-reactive protein. A historical overview. *Ann N Y Acad Sci*, 557:9-18.
- Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. 1998. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol*, 152 (4):943-951.
- Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. 2005. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with

- serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 1050:295-303.
- Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, Cantagrel A, Chary-Valckenaere I, Euller-Ziegler L, Flipo RM, Juvin R, Behier JM, Fautrel B, Masson C, Coste J. 2005. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*, 64 (10):1427-1430.
- Hakala M, Pollanen R, Nieminen P. 1993. The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical rheumatoid arthritis from a population based cohort of subjects with chronic rheumatic diseases registered for drug reimbursement. *J Rheumatol*, 20 (10):1674-1678.
- Hansen M, Podenphant J, Florescu A, Stoltenberg M, Borch A, Kluger E, Sorensen SF, Hansen TM. 1999. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis*, 58 (11):713-718.
- Hassell AB, Davis MJ, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF, Jones PW, Dawes PT. 1993. The relationship between serial measures of disease activity and outcome in rheumatoid arthritis. *Q J Med*, 86 (9):601-607.
- Hein G, Eidner G, Eidner T, Marzoll I, Klinner M. 1993. [Rheumatoid factor activity, age at manifestation and roentgenologic progression of rheumatoid arthritis--a retrospective study]. *Z Rheumatol*, 52 (6):403-408.
- Houssien DA, Jonsson T, Davies E, Scott DL. 1998. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis: comparative effects of different antigens. *Scand J Rheumatol*, 27 (1):46-53.
- Hutchinson RM, Eastham RD. 1977. A comparison of the erythrocyte sedimentation rate and plasma viscosity in detecting changes in plasma proteins. *J Clin Pathol*, 30 (4):345-349.
- ICSH. 1993. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology). *J Clin Pathol*, 46 (3):198-203.
- Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA. 2001. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 60 (10):924-927.
- Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. 2003. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*, 42 (1):6-13.
- Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. 1996. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 55 (2):94-98.
- Kaltenhäuser S, Wagner U, Schuster E, Wassmuth R, Arnold S, Seidel W, Troltsch M, Loeffler M, Hantzschel H. 2001. Immunogenetic markers and seropositivity predict radiological progression in early rheumatoid arthritis independent of disease activity. *J Rheumatol*, 28 (4):735-744.
- Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. 2004. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis*, 63 (9):1085-1089.
- Kaye JJ. 1991. Radiographic methods of assessment (scoring) of rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 17 (3):457-470.
- Kellgren JH. 1956. Radiological signs of rheumatoid arthritis; a study of observer differences in the reading of hand films. *Ann Rheum Dis*, 15 (1):55-60.
- Kellner H, Schmidt W, Rau R. 2005. [Imaging procedures in rheumatology. Differential diagnosis using various imaging procedures in rheumatoid arthritis (RA)]. *Z Rheumatol*, 64 (8):553-556.

- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. 2004. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*, 50 (5):1400-1411.
- Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians FH, Jr., Grundy SM, de Lemos JA. 2005. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*, 46 (3):464-469.
- Kirwan JR. 1995. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med*, 333 (3):142-146.
- Knijff-Dutmer E, Drossaers-Bakker W, Verhoeven A, van der Sluijs Veer G, Boers M, van der Linden S, van de Laar M. 2002. Rheumatoid factor measured by fluoroimmunoassay: a responsive measure of rheumatoid arthritis disease activity that is associated with joint damage. *Ann Rheum Dis*, 61 (7):603-607.
- Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, Bresnihan B, Post WJ, t Hart BA, Breedveld FC, Tak PP. 1998. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum*, 41 (8):1481-1488.
- Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, van de Putte LB, van Rijswijk MH, van Venrooij WJ, van Riel PL. 2000. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 43 (8):1831-1835.
- Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, Brashler KJ, Arend WP, Robinson WH, Holers VM. 2006. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest*, 116 (4):961-973.
- Kushner I, Feldmann G. 1978. Control of the acute phase response. Demonstration of C-reactive protein synthesis and secretion by hepatocytes during acute inflammation in the rabbit. *J Exp Med*, 148 (2):466-477.
- Larsen A. 1995. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol*, 22 (10):1974-1975.
- Larsen A, Thoen J. 1987. Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol*, 16 (6):395-401.
- Larsen A, Dale K, Eek M. 1977. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 18 (4):481-491.
- Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. 2005. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 64 (2):196-201.
- Lubeck DD, Spitz PW, Fries JF. 1982. The health assessment questionnaire (HAQ). *Arthritis Rheum*, 25:1540-1549.
- Mallya RK, Mace BE. 1981. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis. *Rheumatol Rehabil*, 20 (1):14-17.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Jacobsen SJ, Roger VL, Gabriel SE. 2007. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 66 (1):76-80.
- McConnell JP, Branum EL, Ballman KV, Lagerstedt SA, Katzmann JA, Jaffe AS. 2002. Gender differences in C-reactive protein concentrations-confirmation with two sensitive methods. *Clin Chem Lab Med*, 40 (1):56-59.
- McQueen FM, Benton N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L, Stewart N. 2001. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis*, 60 (9):859-868.

- Mewar D, Coote A, Moore DJ, Marinou I, Keyworth J, Dickson MC, Montgomery DS, Binks MH, Wilson AG. 2006. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 8 (4):R128.
- Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, Nicaise-Roland P, Sibilia J, Combe B. 2003. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis*, 62 (2):120-126.
- Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Combe B. 2006. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 8 (2):R40.
- Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, Holers VM. 2004. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum*, 50 (12):3776-3782.
- Möttönen TT. 1988. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 47 (8):648-653.
- Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. 1996. Synovial tissue macrophage populations and articular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 39 (1):115-124.
- Nandakumar KS, Backlund J, Vestberg M, Holmdahl R. 2004. Collagen type II (CII)-specific antibodies induce arthritis in the absence of T or B cells but the arthritis progression is enhanced by CII-reactive T cells. *Arthritis Res Ther*, 6 (6):R544-550.
- Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, Carmona L, Crespo M. 2007. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum*, 57 (1):116-124.
- Nienhuis RL, Mandema E. 1964. A New Serum Factor in Patients with Rheumatoid Arthritis; the Antiperinuclear Factor. *Ann Rheum Dis*, 23:302-305.
- O'Sullivan MM, Lewis PA, Newcombe RG, Broderick NJ, Robinson DA, Coles EC, Jessop JD. 1990. Precision of Larsen grading of radiographs in assessing progression of rheumatoid arthritis in individual patients. *Ann Rheum Dis*, 49 (5):286-289.
- Okroj M, Heinegard D, Holmdahl R, Blom AM. 2007. Rheumatoid arthritis and the complement system. *Ann Med*, 39 (7):517-530.
- Olsen NJ, Teal GP, Brooks RH. 1991. IgM-rheumatoid factor and responses to second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Agents Actions*, 34 (1-2):169-171.
- Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. 2007. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology*, 12 (4):353-357.
- Panayi GS, Celinska E, Emery P, Griffin J, Welsh KI, Grahame R, Gibson T. 1987. Seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: similar diseases. *Br J Rheumatol*, 26 (3):172-180.
- Pap T, Claus A, Ohtsu S, Hummel KM, Schwartz P, Drynda S, Pap G, Machner A, Stein B, George M, Gay RE, Neumann W, Gay S, Aicher WK. 2003. Osteoclast-independent bone resorption by fibroblast-like cells. *Arthritis Res Ther*, 5 (3):R163-173.
- Papadopoulos NG, Tsiaousis GZ, Pavlitou-Tsiontsi A, Giannakou A, Galanopoulou VK. 2008. Does the Presence of Anti-CCP Autoantibodies and Their Serum Levels Influence the Severity and Activity in Rheumatoid Arthritis Patients? *Clin Rev Allergy Immunol*, 34 (1):11-15.
- Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. 1999. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*, 38 (3):228-234.

- Pepys MB. 1981. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*, 1 (8221):653-657.
- Plant MJ. 1996. Radiological progress und outcome in early rheumatoid arthritis London: University of London.
- Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. 1998. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol*, 25 (3):417-426.
- Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. 2000. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 43 (7):1473-1477.
- Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, Jarvinen P, Ahonen J, Forsberg S, Leirisalo-Repo M. 2005. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum*, 52 (1):36-41.
- Radovits BJ, Fransen J, van Riel PL, Laan RF. 2008. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 67 (8):1127-1131.
- Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. 2003. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 48 (10):2741-2749.
- Rau R, Wassenberg S. 2003. [Imaging techniques in rheumatology: scoring methods in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol*, 62 (6):555-565.
- Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, Gebler A. 1998. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 25 (11):2094-2107.
- Redlich K, Hayer S, Ricci R, David JP, Tohidast-Akrad M, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Wagner EF, Schett G. 2002. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest*, 110 (10):1419-1427.
- Reparon-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, Schellekens GA, de Jong BA, van Venrooij WJ, Breedveld FC, Verweij CL. 2001. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 44 (1):41-47.
- Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieverson P, Buchanan WW. 1968. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med*, 37 (147):393-406.
- Robbins DL, Feigal DW, Jr., Leek JC. 1986. Relationship of serum IgG rheumatoid factor to IgM rheumatoid factor and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 13 (2):259-262.
- Roberts-Thomson PJ, Wernick RM, Ziff M. 1982. Quantitation of rheumatoid factor by laser nephelometry. *Rheumatol Int*, 2 (1):17-20.
- Robey FA, Jones KD, Tanaka T, Liu TY. 1984. Binding of C-reactive protein to chromatin and nucleosome core particles. A possible physiological role of C-reactive protein. *J Biol Chem*, 259 (11):7311-7316.
- Robey FA, Ohura K, Futaki S, Fujii N, Yajima H, Goldman N, Jones KD, Wahl S. 1987. Proteolysis of human C-reactive protein produces peptides with potent immunomodulating activity. *J Biol Chem*, 262 (15):7053-7057.
- Roosnek E, Lanzavecchia A. 1991. Efficient and selective presentation of antigen-antibody complexes by rheumatoid factor B cells. *J Exp Med*, 173 (2):487-489.
- Rudge SR, Pound JD, Bossingham DH, Powell RJ. 1985. Class specific rheumatoid factors in rheumatoid arthritis: response to chrysotherapy and relationship to disease activity. *J Rheumatol*, 12 (3):432-436.

- Saraux A, Bendaoud B, Dueymes M, Le Goff P, Youinou P. 1997. The functional affinity of IgM rheumatoid factor is related to the disease duration in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 56 (2):126-129.
- Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. 1998. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*, 101 (1):273-281.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. 2000. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*, 43 (1):155-163.
- Scherer R, Morarescu A, Ruhenstroth-Bauer G. 1975. Die spezifische Wirkung der Plasmaproteine bei der Blutkörperchensenkung. *Klinische Wochenschrift*, (53):265-273.
- Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, Serre G. 1995. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*, 95 (6):2672-2679.
- Serdaroglu M, Cakirbay H, Deger O, Cengiz S, Kul S. 2008. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 28 (10):965-970.
- Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. 1971. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum*, 14 (6):706-720.
- Shearn MA, Epstein WV, Engleman EP, Taylor WF. 1963. Relationship of serum proteins and rheumatoid factor to serum viscosity in rheumatic diseases. *J Lab Clin Med*, 61:677-686.
- Shin YS, Choi JH, Nahm DH, Park HS, Cho JH, Suh CH. 2005. Rheumatoid factor is a marker of disease severity in Korean rheumatoid arthritis. *Yonsei Med J*, 46 (4):464-470.
- Shovman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Sherer Y, Orbach H, Gerli R, Shoenfeld Y. 2005. The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol*, 12 (3):197-202.
- Skriner K, Sommergruber WH, Tremmel V, Fischer I, Barta A, Smolen JS, Steiner G. 1997. Anti-A2/RA33 autoantibodies are directed to the RNA binding region of the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. Differential epitope recognition in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease. *J Clin Invest*, 100 (1):127-135.
- Slaughter L, Carson DA, Jensen FC, Holbrook TL, Vaughan JH. 1978. In vitro effects of Epstein-Barr virus on peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and normal subjects. *J Exp Med*, 148 (5):1429-1434.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. 2007. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 370 (9602):1861-1874.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. 2003. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*, 42 (2):244-257.
- Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, Breedveld FC, Furst DE, Lipsky PE. 2005. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum*, 52 (4):1020-1030.

- Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Schiff M, Baker D, Han C, Han J, Bala M. 2006. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*, 54 (3):702-710.
- Soulas P, Koenig-Marrony S, Julien S, Knapp AM, Garaud JC, Pasquali JL, Martin T. 2002. A role for membrane IgD in the tolerance of pathological human rheumatoid factor B cells. *Eur J Immunol*, 32 (9):2623-2634.
- Stainsby WJ, Nicholls EE. 1933. The Clinical Significance of the Erythrocytic Sedimentation Test in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Invest*, 12 (6):1041-1049.
- Steffen C, Timpl R. 1963. Antigenicity of collagen and its application in the serological investigation of rheumatoid arthritis sera. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 22:333-349.
- Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. 1949. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc*, 140 (8):659-662.
- Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, Scott D, Silman A. 2002. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)*, 41 (7):793-800.
- Symmons DP. 2002. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 16 (5):707-722.
- Takemura S, Braun A, Crowson C, Kurtin PJ, Cofield RH, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. 2001. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J Immunol*, 167 (2):1072-1080.
- Tanimoto K, Cooper NR, Johnson JS, Vaughan JH. 1975. Complement fixation by rheumatoid factor. *J Clin Invest*, 55 (3):437-445.
- Tarkowski A, Nilsson LA. 1983. Isotype-specific measurement of rheumatoid factor with reference to clinical features of rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Immunol*, 12 (3):129-135.
- Teitsson I. 1988. IgA rheumatoid factor as predictor of disease activity. *Scand J Rheumatol Suppl*, 75:233-237.
- Tillet WS, Francis T. 1930. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein fraction from pneumococcus. *J Exp Med*, (52):561-571.
- Uhlig T, Smedstad LM, Vaglum P, Moum T, Gerard N, Kvien TK. 2000. The course of rheumatoid arthritis and predictors of psychological, physical and radiographic outcome after 5 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*, 39 (7):732-741.
- Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Forger F, Siebert U, Helmke K. 2004. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 63 (9):1079-1084.
- van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW. 2004. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 63 (3):274-279.
- van den Broe NR, Letsky EA. 2001. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG*, 108 (11):1164-1167.
- van der Heide A, Remme CA, Hofman DM, Jacobs JW, Bijlsma JW. 1995. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 38 (10):1466-1474.
- van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, Tornero-Molina J, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S. 2006. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*, 54 (4):1063-1074.

- van der Heijde DM. 1996. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol*, 10 (3):435-453.
- van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. 1989. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1 (8646):1036-1038.
- van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. 1990. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*, 49 (11):916-920.
- van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. 2005. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 7 (5):R949-958.
- van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. 2006. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 54 (4):1117-1121.
- Van Esch WJ, Reparón-Schuijt CC, Hamstra HJ, Van Kooten C, Logtenberg T, Breedveld FC, Verweij CL. 2003. Human IgG Fc-binding phage antibodies constructed from synovial fluid CD38+ B cells of patients with rheumatoid arthritis show the imprints of an antigen-dependent process of somatic hypermutation and clonal selection. *Clin Exp Immunol*, 131 (2):364-376.
- van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, Toes RE, Huizinga TW. 2004a. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*, 50 (3):709-715.
- van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, Zanelli E, van Venrooij WJ, Verweij CL, Toes RE, de Vries RR. 2004b. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 50 (7):2113-2121.
- van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. 1998. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*, 41 (10):1845-1850.
- van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, Wells G, Lange ML, Felson DT. 1999. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol*, 26 (3):705-711.
- van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, Limburg PC. 1994. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol*, 21 (3):425-429.
- van Venrooij WJ, Pruijn GJ. 2000. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2 (4):249-251.
- van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van der Voort EA, Breedveld FC. 1992. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis*, 51 (9):1029-1035.
- Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, Ruzickova S. 2003. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 62 (5):427-430.
- Vincenti F. 2008. Costimulation blockade in autoimmunity and transplantation. *J Allergy Clin Immunol*, 121 (2):299-306; quiz 307-298.

- Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A, Daragon A, Tron F, Le Loet X. 2003. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology (Oxford)*, 42 (8):939-946.
- Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. 2003. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays*, 25 (11):1106-1118.
- Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, Raats JM, van Venrooij WJ, Tak PP. 2004. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum*, 50 (11):3485-3494.
- Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. 2000. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol*, 27 (10):2351-2359.
- Westergren A. 1921. Studies of the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis. *Acta Med Scand Suppl*, (54):247-282.
- Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. 2006. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology (Oxford)*, 45 (4):379-385.
- Williams DG, Moyes SP, Mageed RA. 1999. Rheumatoid factor isotype switch and somatic mutation variants within rheumatoid arthritis synovium. *Immunology*, 98 (1):123-136.
- Withrington RH, Teitsson I, Valdimarsson H, Seifert MH. 1984. Prospective study of early rheumatoid arthritis. II. Association of rheumatoid factor isotypes with fluctuations in disease activity. *Ann Rheum Dis*, 43 (5):679-685.
- Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M, Senel K. 2004. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci*, 34 (4):423-426.
- Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. 1979. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J*, 2 (6182):97-99.

10. Anhang

10.1. Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene
anti-CCP-Ak	Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide
ANA	Anti-Nukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
anti-MCV	Antikörper gegen citrulliniertes Vimentin
AZA	Azathioprin
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CQN	Chloroquin
CrP	C-reaktives Protein
CYA	Cyclosporin A
DMARD	disease modifying antirheumatic drugs
HCQ	Hydroxychloroquin
jLS	jährliche Änderung des Larsen-Scores
LEF	Leflunomid
MTX	Methotrexat
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
SD	standard deviation
SE	shared epitopes
SSZ	Sulfasalazin

10.2. Datenerhebungsbogen

Name:

Geburtsdatum:

Pat.-ID:

Poli-Akte entliehen am:

Fehlend: Therapie:

Labor:

Alte Akte vorhanden?

Alte Akte entliehen am:

Fehlend: Therapie:

Labor:

Röntgen: Aufnahmen aus Archiv:

Beschwerdebeginn:

Erstvorstellung Rheumapoliklinik:

Erstdiagnose:

Letzter Termin Rheumapoliklinik:

Therapie

Analgetika

Paracetamol

ASS

Ibuprofen (Ibun° , Anco°)

Diclofenac (Voltaren° , Rewodina°)

Aceclofenac (Beofenac°)

Acemetacin (Rantudil°)

Indometacin (Indo°)

Lornoxicam (Telos°)

Meloxicam (Mobec°)

Celecoxib (Celebrex°)

Etoricoxib (Arcoxia°)

Rofecoxib (Vioxx°)

Metamizol (Novalgin° , Analgin° , Berlosin°)

Flupirtinmaleat (Katadolon° , Trancopal°)

Dihydrocodein (DHC°)

Tilidin/Naloxon (Valoron°)

Tramadol (Tramal°)

Morphin (Sevredol° , MSI° , MST°)

Oxycodon (Oxygesic°)

Buprenorphin (Temgesic°)

Fentanyl (Durogesic°)

DMARDs:

CQN (Resochin°)

HCO (Quensyl°)

SSZ (Azulfidine°)

MTX (Lantarel° , Metex°)

LEF (Arava°)

Goldsalze (Tauredon° , Ridaura°)

Penicillamin (Metalcaptase°)

Azathioprin (Imurek° , Colinsan° , Zytrim°)

Cyclosporin A (Sandimmun° , Immunosporin°)

Cyclophosphamid (Endoxan°)

Glukokortikoide:

Prednisolon

Biologicals:

Adalimumab (Humira°)

Etanercept (Enbrel°)

Infliximab (Remicade°)

Anakinra (Kineret°)

Rituximab (MabThera°)

Abatacept (Orenica°)

Laborparameter:

BSG und CrP:

Datum mm/1h/mm/2h//mg/l Datum mm/1h/mm/2h//mg/l Datum mm/1h/mm/2h//mg/l

Rheumafaktor (HAR,LFT,AFT):

Rheumafaktor (IU/ml):

Rheumafaktor IgM (IU/ml):

Anti-CCP-AK (U/ml):

Röntgen:

Larsen-Score für Langzeitstudien (1995)

Datum	Gesamtscore	Durchschnittsscore
-------	-------------	--------------------

Larsen-Score (1977)

Datum	Gesamtscore	Durchschnittsscore
-------	-------------	--------------------

Steinbrocker-Score (1949)

Datum

10.3. Lebenslauf

Reichert, Anja; geb. 25.10.1982 in Dresden

Sept. 1989-Juli 1993	Besuch der 32. Grundschule Dresden
Sept. 1993-Juli 2001	Besuch des Gymnasiums Kreuzschule Dresden
Juli 2001	Abitur
Okt. 2001-Sept.2002	Studium der Psychologie an der FSU Jena (2 Sem.)
Okt. 2002-Sept.2009	Studium der Humanmedizin an der FSU Jena (14 Sem.)
seit Okt. 2009	Assistenzärztin an der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie im Kreiskrankenhaus Greiz

Greiz, den 24.03.2010

Anja Reichert

10.4. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. G. Hein und Herrn Dr. med. T. Eidner für die Unterstützung und Betreuung bei der Erstellung der Dissertation sowie bei PD Dr. med. habil. J. Böttcher für die Zusammenarbeit bei der Erhebung der radiologischen Daten.

10.5. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die geltende Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. T. Eidner, Prof. Dr. med. G. Hein, PD Dr. med. habil. J. Böttcher,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder eine andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Greiz, den 24.03.2010

Anja Reichert